



IGNORANTIA NOCET

Kyprolis[®] (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Amgen Sp. z o. o.

Warszawa, 25.04.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 25.04.2018 roku analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.4.2018.AZa.2.

Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku ze zmianami w zapisach projektu *Programu lekowego karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego ICD 10 C 90.0*, wprowadzonymi w wyniku konsultacji zapisów niniejszego programu z Ministerstwem Zdrowia. Wyniki przeglądu medycznych baz danych, przedstawione w niniejszym raporcie są aktualne na dzień złożenia wniosku, dlatego też odstąpiono od ich aktualizacji

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji; ⊗ Esktrakcja wyników i kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Esktrakcja wyników i kontrola obliczeń; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Opis II etapu przeglądu systematycznego.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Amgen Sp. z o. o, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	21
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny	24
3.1. Źródła danych	24
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	24
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	25
3.3.1. Strategia wyszukiwania	25
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	26
3.3.3. Badania włączone	27
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	30
3.4.1. Strategia wyszukiwania	30
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	31
3.4.3. Badania włączone	35
3.5. Ocena jakości badań.....	41
3.6. Włączone badania pierwotne	41
3.6.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	41
3.6.2. Punkty końcowe	47
3.6.3. Ocena w skali GRADE	64

3.6.4. Ocena jakości informacji	65
3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	66
3.8. Ekstrakcja danych	70
3.9. Ocena skuteczności KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX	71
3.9.1. Jakość życia	72
3.9.2. Przeżycie całkowite	76
3.9.3. Progresja choroby	81
3.9.4. Odpowiedź na leczenie	97
3.9.5. Rozpoczęcie kolejnej terapii	116
3.10. Ocena bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX	118
3.10.1. Zgony	119
3.10.2. Zdarzenia niepożądane 5. stopnia nasilenia	123
3.10.3. Działania niepożądane	126
3.10.4. Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem	126
3.10.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane	127
3.10.6. Zdarzenia niepożądane	168
3.11. Ocena bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX w podgrupach	197
3.11.1. Zgony	197
3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane	202
3.11.3. Zdarzenia niepożądane	204
3.12. Dodatkowe dane do badania <i>ASPIRE</i>	243

3.12.1. Czas przeżycia całkowitego	243
3.12.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	244
3.12.3. Odpowiedź na leczenie	245
3.13. Ocena skuteczności KAR+LEN+DEX na podstawie badania jednoramiennego	253
3.13.1. Zgony.....	253
3.13.2. Progresja choroby	253
3.13.3. Odpowiedź na leczenie	254
3.14. Ocena bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX na podstawie badania jednoramiennego	257
3.14.1. Zgony.....	257
3.14.2. Działania niepożądane	258
3.14.3. Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem.....	259
3.14.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	259
3.14.5. Zdarzenia niepożądane.....	262
4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	272
5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	273
5.1.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	274
5.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	275
5.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA.....	293
5.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	295
6. Ograniczenia.....	296

7. Podsumowanie i wnioski końcowe	297
8. Dyskusja	304
9. Załączniki	307
9.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	307
9.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	308
9.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	308
9.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	310
9.4.1. ASPIRE	310
9.4.2. <i>Wang 2013</i>	321
9.5. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań	324
9.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	324
9.7. Skale oceny jakości badań.....	325
9.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	329
10. Spis tabel	331
11. Spis rysunków	338
12. Bibliografia.....	339

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ALAT	aminotransferaza alaninowa
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
b/d	brak danych
CBR	ang. <i>clinical benefit rate</i> – odsetek korzyści klinicznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CrCL	ang. <i>creatinine clearance</i> – klirens kreatyniny
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
DCB	ang. <i>duration of clinical benefit</i> – czas trwania korzyści klinicznych
DCR	ang. <i>disease control rate</i> – wskaźnik kontroli choroby
DDC	ang. <i>duration of disease control</i> – czas trwania kontroli choroby
DEX	deksametazon
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
EBMT	ang. <i>European Group for Blood and Marrow Transplant</i> – Europejska Grupa ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów
EORTC QLQ-MY20	ang. <i>EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma</i> – kwestionariusz jakości życia – moduł dla szpiczaka mnogiego
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GHS/QoL	ang. <i>Global Health Status and Quality of Life scale</i> – skala oceniająca ogólny stan zdrowia i jakość życia

Skrót	Rozwinięcie
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HLT	ang. <i>High Level Term</i> – termin zbiorczy, wysokiej kategorii
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HUS	ang. <i>haemolytic uraemic syndrome</i> – zespół hemolityczno-mocznicowy
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IgA	immunoglobulina
IMWG	ang. <i>International Myeloma Working Group</i> – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego
IS	istotność statystyczna
ISS	ang. <i>International Staging System</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
KAR	karfilzomib
kw	ang. <i>keyword</i> – słowo kluczowe
LEN	lenalidomid
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – minimalna istotna różnica
MR	ang. <i>minimal response</i> – minimalna odpowiedź
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka
n/d	nie dotyczy
NEC	ang. <i>not elsewhere classified</i> – jednostka chorobowa niezaklasyfikowana gdzie indziej
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
n/o	nie osiągnięto
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji

Skrót	Rozwinięcie
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie
ORCA	ang. <i>Onyx Response Computational Assessment</i> – algorytm komputerowy firmy Onyx Pharmaceuticals służący do oceny PFS
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBRER/PSUR	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport oceniający stosunek korzyści do ryzyka / okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
p.c.	powierzchnia ciała
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PLT	ang. <i>platelets</i> – płytki krwi
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – rodzaj publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RMP	ang. <i>risk management plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
sCR	ang. <i>stringent complete response</i> – rygorystyczna odpowiedź całkowita
SDi	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMQB	<i>Standardized MedDRA Queries, broad (scope)</i> – termin standaryzowany MedDRA obejmujący szeroki zakres przypadków
SMQN	<i>Standardized MedDRA Queries, narrow (scope)</i> – termin standaryzowany MedDRA obejmujący wąski zakres przypadków
SPEP	ang. <i>serum protein electrophoresis</i> – oznaczenie białek za pomocą elektroforezy surowicy
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TLS	ang. <i>Tumor Lysis Syndrome</i> – zespół rozpadu guza
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa

Skrót	Rozwinięcie
TTNT	ang. <i>time to next treatment</i> – czas do następnej terapii
TTPr	ang. <i>thrombotic thrombocytopenic purpura</i> – zakrzepowa plamica małopłytkowa
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas do wystąpienia progresji
TTR	ang. <i>time to response</i> – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie
UPEP	ang. <i>urine protein electrophoresis</i> – oznaczenie białek za pomocą elektroforezy moczu
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VGPR	ang. <i>very good partial response</i> – bardzo dobra odpowiedź częściowa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Kyprolis® (karfilzomib, KAR) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem (LEN) i deksametazonem (DEX) w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. W czasie wyszukiwania badań oceniających interwencję zidentyfikowano łącznie 23 publikacje spełniające kryteria włączenia.

Włączono randomizowane badanie oceniające karfilzomib w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z lenalidomidem i deksametazonem, tj. badanie *ASPIRE* (publikacja *Avet-Loiseau 2016*, publikacja *Stewart 2015* wraz z załącznikiem i protokołem, abstrakty konferencyjne i postery: *Avet-Loiseau 2016*, *Dimopoulos 2016*, *Hari 2016*, *Ludwig 2016*, *Dimopoulos 2015*, *Palumbo 2015* oraz *Stewart 2015a*). Z referencji włączono dodatkowo

dwie publikacje do tego badania, tj. publikacja *EMA*¹ 2015 oraz dane z *NCT01080391*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do analizy włączono także 1 eksperymentalne badanie jednoramienne *Wang 2013* z załącznikiem oraz danymi z *NCT00603447* dotyczącymi oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu KAR+LEN+DEX u chorych ze szpiczakiem mnogim stosujących uprzednio od 1 do 3 schematów leczenia.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 3 publikacje EMA: *Charakterystykę Produktu Leczniczego Kyprolis®*, PRAC⁴ 2016 oraz PRAC 2016a;
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports⁵;
- ⊕ 2 publikacje FDA: *FDA 2016* i *FDA 2016a*;

Ocena skuteczności KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX na podstawie badania randomizowanego (populacja ogółem)

Jakość życia

W ramach analizy jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30⁶ w odniesieniu do skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL⁷) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy badanej w odniesieniu do poprawy względem wartości początkowych o co najmniej 5 lub 10 punktów w 12. i 18. cyklu leczenia. Różnica między grupami w 12. cyklu była istotna klinicznie, a w 18. cyklu była bliska osiągnięcia progu istotności klinicznej. W przypadku jakości życia ocenianej według kwestionariusza QLQ-C30 znamiennej statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej odnotowano dla ogólnej oceny stanu zdrowia i jakości życia we wszystkich ocenianych cyklach oraz w pełnym okresie obserwacji. Co więcej ocena czasu do pogorszenia jakości życia określonego dla skali GHS/QoL wykazała, że pogorszenie o co najmniej 5 punktów zgłaszano istotnie statystycznie później w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX.

Czas przeżycia całkowitego

⁴ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

⁵ ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

⁶ ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire* – kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów

⁷ ang. *Global Health Status and Quality of Life scale* – skala oceniająca ogólny stan zdrowia i jakość życia

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu dla 12, 18 i 24 miesięcy było istotnie statystycznie wyższe na korzyść grupy KAR+LEN+DEX, z kolei wynik w 36. miesiącu był na granicy istotności statystycznej. Odnotowano znamienne statystycznie dłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej.

Odpowiedź na leczenie

Kontrolę choroby uzyskało istotnie statystycznie więcej chorych w grupie KAR+LEN+DEX (ok. 92-94%) niż w grupie LEN+DEX (ok. 87-89%), Znamienne statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej odnotowano także w przypadku całkowitego odsetka odpowiedzi, odsetka korzyści klinicznych, co najmniej odpowiedzi całkowitej, rygorystycznej odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi całkowitej oraz bardzo dobrej odpowiedzi częściowej. Odpowiedź częściowa, minimalna oraz choroba stabilna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie LEN+DEX niż w grupie KAR+LEN+DEX. Progresja choroby oceniana w ramach najlepszej uzyskanej odpowiedzi występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX, z kolei choroba stabilna i progresja choroby rozpatrywana łącznie występowała istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej.

Ocena bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX na podstawie badania randomizowanego (populacja ogółem)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania zgonów ogółem oraz w zależności od przyczyny zgonu. W przypadku zdarzeń niepożądanych 5. stopnia nasilenia, istotną statystycznie różnicę zaobserwowano jedynie w przypadku zdarzeń związanych z progresją choroby, gdzie w grupie kontrolnej występowały one częściej. Działania niepożądane ogółem wystąpiły z podobną częstością w obu grupach. Zdarzenie niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem, tj. zespół uwalniania cytokin był jedynym zaobserwowanym zdarzeniem niepożądany.

W czasie całkowitego czasu trwania badania ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszano w obu grupach z podobną częstością. Znamienne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść grupy badanej obserwowano w przypadku ciężkiego zakażenia dróg oddechowych. Zdarzenia niepożądane występowały w obu grupach z podobną częstością, przy czym pojedyncze zdarzenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

[Redacted text block]

Wnioski

Analiza skuteczności karfilzomibu w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazała, że karfilzomib jest skuteczną terapią dodaną w populacji chorych w II, III i IV linii leczenia szpiczaka mnogiego. Schemat

KAR+LEN+DEX wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o ok. 9 miesięcy w porównaniu ze schematem LEN+DEX. [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto zdecydowana większość chorych w II, III i IV linii leczenia, którym podawano KAR+LEN+DEX, uzyskała odpowiedź na leczenie, z czego odpowiedź co najmniej całkowita występowała trzy razy częściej niż w grupie LEN+DEX.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że część zdarzeń niepożądanych zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX, jednak należy zaznaczyć, że w grupie badanej okres leczenia był znacznie dłuższy. Ponadto spodziewanym efektem jest większa liczba zdarzeń niepożądanych w schemacie trójlekowym niż w dwulekowym. W związku z powyższym profil bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX należy określić jako porównywalny. Co więcej, profil bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX pozwala chorym stosować zaplanowaną dawkę leczenia z niewielkim ryzykiem konieczności przerwania terapii. Stosunek korzyści do ryzyka KAR+LEN+DEX został oceniony jako korzystny.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie karfilzomibu z lenalidomidem i deksametazonem w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii szpiczaka mnogiego w II, III i IV linii leczenia

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [22] celem analizy klinicznej dla leku Kyprolis® (KAR, karfilzomib) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem (LEN) i deksametazonem (DEX) w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (ICD-10⁸ C 90.0) w II, III i IV linii leczenia jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [22] analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;

⁸ ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

- ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z sierpnia 2016 roku* [3], stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [22] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [13].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;

-
- ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁹ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

⁹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [16], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa karfilzomibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, ADRReports, FDA oraz URPLW MiPB.

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2 i 3.4.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (szpiczak mnogi) oraz interwencji badanej (karfilzomib). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL¹⁰). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu – ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – oryginalny tytuł), abstraktu – ab (ang. *abstract* – streszczenie) i słów kluczowych – kw (ang. *key word* – słowo kluczowe). W odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name* – nazwa handlowa), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt (ang. *publication type* – rodzaj publikacji). W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*, które nie ograniczają zakresu wyszukiwania.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej, aby zapewnić jego czułość.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 9.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 9.3.

¹⁰ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹¹ z metaanalizą lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

W związku z wynikami wstępnie przeprowadzonego przeglądu baz informacji medycznej w ramach Analizy problemu decyzyjnego, poniższe kryteria włączenia zostały zdefiniowane tak by umożliwić włączenie także przeglądów systematycznych dla szerszej populacji i dłuższego czasu stosowania interwencji badanej niż wskazane w treści zmienionego programu lekowego dla KAR (szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale *Analiza kliniczna w APD*).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na szpiczaka mnogiego w II, III i IV linii leczenia, [redacted] [redacted] Komentarz: [redacted] [redacted]	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. noworozpoznani chorzy na szpiczaka mnogiego
Interwencja	<u>Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.</u>	Inna niż wymieniona.

¹¹ przeglądy spełniające kryteria Cook [8]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Karfilzomib podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.</p> <p>Kyprolis® jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² p.c. (powierzchnia ciała) w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, w 8. dniu cyklu 1., dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m² p.c. (dawka maksymalna wynosi 60 mg).</p> <p>Lenalidomid w dawce 25 mg p.o. podawany od dnia 1. do 21. każdego cyklu.</p> <p>Deksametazon w dawce 40 mg p.o. lub i.v. podawany w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.</p> <p>Decyzję o prowadzeniu leczenia produktem Kyprolis® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłużej niż przez 18 cykli należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności karfilzomibu podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone</p> <p>Komentarz:</p> <p>Zgodnie z ChPL Kyprolis® leczenie KAR można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.</p> <div data-bbox="368 1070 986 1348" style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div> <div data-bbox="368 1355 986 1659" style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.3.3. Badania włączone

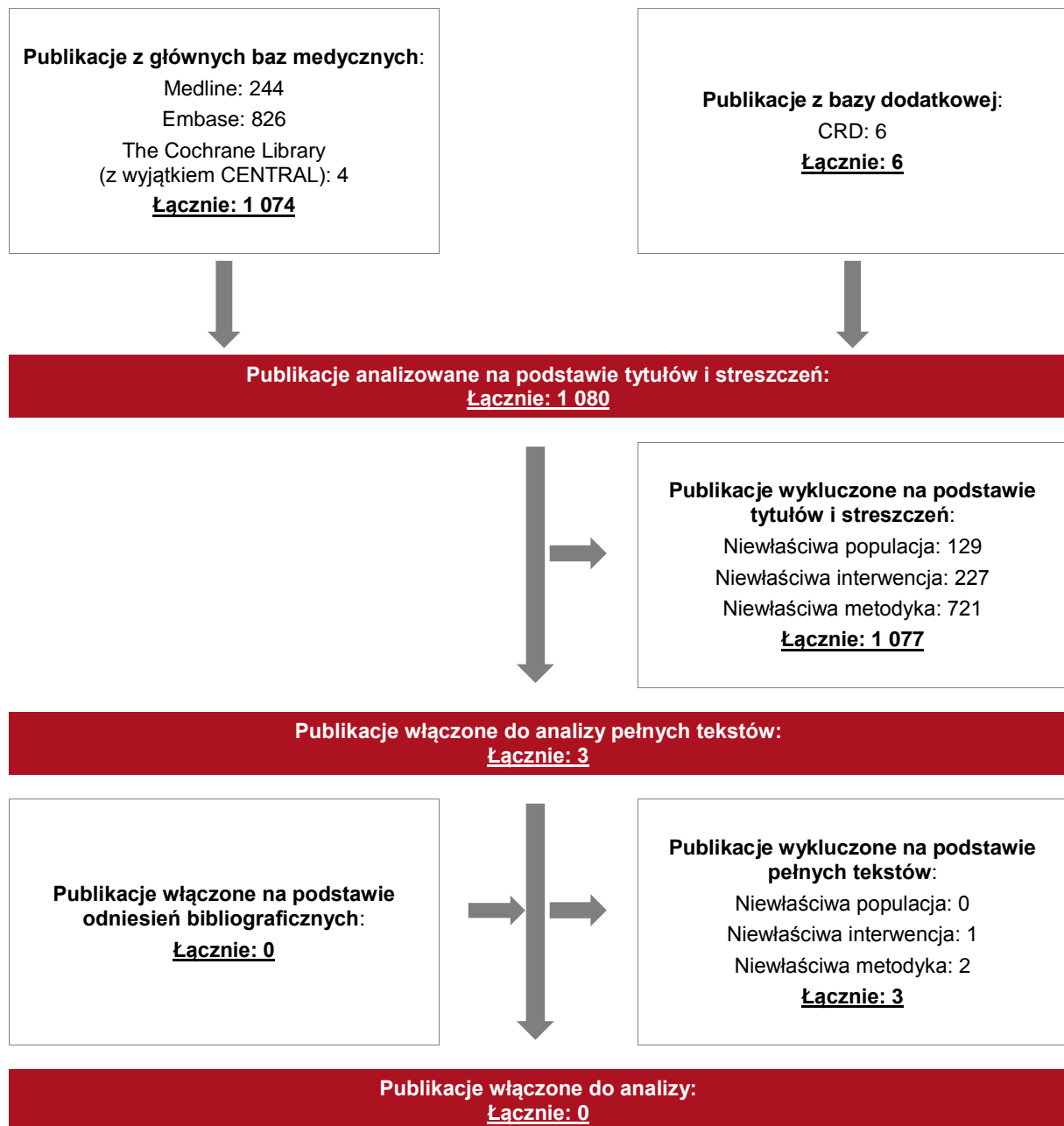
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 074 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 6 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria Cook.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 9.6.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register* szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do karfilzomibu (zastosowano zapytania zarówno dla nazwy substancji czynnej, jak nazwy handlowej leku).


Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem, a także badań jednoramiennych dla interwencji badanej.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 9.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 9.3

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Wstępna analiza baz informacji medycznej przeprowadzona w ramach APD wskazała, że dla karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim opublikowano 1 randomizowane badanie kliniczne - *ASPIRE*. 




















Poniższe kryteria zostały podzielone na dwie części, pierwsza dotycząca przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), natomiast druga dotycząca przeszukania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na szpiczaka mnogiego w II, III i IV linii leczenia, [redacted]</p> <p>Komentarz: [redacted]</p>	<p>Niezdolność z kryteriami włączenia, np. noworożność chorzy na szpiczaka mnogiego, uprzednia terapia jednym schematami leczenia</p>
Interwencja	<p><u>Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.</u></p> <p><u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.</p> <p>Kyprolis® jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² p.c. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, w 8. dniu cyklu 1., dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m² p.c. (dawka maksymalna wynosi 60 mg).</p> <p><u>Lenalidomid</u> w dawce 25 mg p.o. podawany od dnia 1. do 21. każdego cyklu.</p> <p><u>Deksametazon</u> w dawce 40 mg p.o. lub i.v. podawany w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.</p> <p>Komentarz:</p> <p>Zgodnie z ChPL Kyprolis® leczenie KAR można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>[Redacted text]</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ przeżycie całkowite; ⊗ progresja choroby; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ rozpoczęcie kolejnej terapii; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założeniami
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹³)</p> <p>Badania opublikowane w pełnym tekście oraz abstrakty konferencyjne do tych badań.</p> <p>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych spełniających kryteria włączenia w grupie</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania nierandomizowane.</p> <p>Abstrakty konferencyjne do badań nieopublikowanych w pełnym tekście.</p> <p>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</p>

¹³ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych	
Interwencja	Jak w bazach głównych	
Komparator	n/d (nie dotyczy)	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 092 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 30 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 385 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 0 publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 23 publikacje.

Włączono badanie oceniające randomizowane karfilzomib w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z lenalidomidem i deksametazonem, tj. badanie *ASPIRE* (publikacja *Avet-Loiseau 2016* [25], publikacja *Stewart 2015* wraz z załącznikiem i protokołem [38, 35], abstrakty konferencyjne i postery: *Avet-Loiseau 2016a* [27], *Dimopoulos 2016* [31], *Hari 2016* [33], *Ludwig 2016* [34], *Dimopoulos 2015* [30], *Palumbo 2015* [36] oraz *Stewart 2015a* [37]. Z referencji włączono dodatkowo dwie publikacje do tego badania, tj. publikacja *EMA 2015* [32] oraz dane z *NCT01080391* [29].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14 [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

15 [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Do analizy włączono także 1 eksperymentalne badanie jednoramienne *Wang 2013* [39] z załącznikiem oraz danymi z *NCT00603447* [28] dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu KAR+LEN+DEX u chorych ze szpiczakiem mnogim, stosujących uprzednio od 1 do 3 schematów leczenia.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 3 publikacje EMA: *Charakterystykę Produktu Leczniczego Kyprolis®* (ChPL) [41], *PRAC¹⁶ 2016* [48] oraz *PRAC 2016a* [47];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [44];
- ⊕ 2 publikacje FDA: *FDA 2016* [46] i *FDA 2016a* [45].

[REDACTED]

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru *National Institutes of Health* odnaleziono 1 badanie kliniczne w fazie po zakończonej rekrutacji chorych (badanie *ASPIRE* włączone do analizy). Badanie zostanie zakończone w październiku 2017 r. W rejestrze *EU Clinical Trials Register* nie odnaleziono innych badań niż to odnalezione w rejestrze *National Institutes of Health*. Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

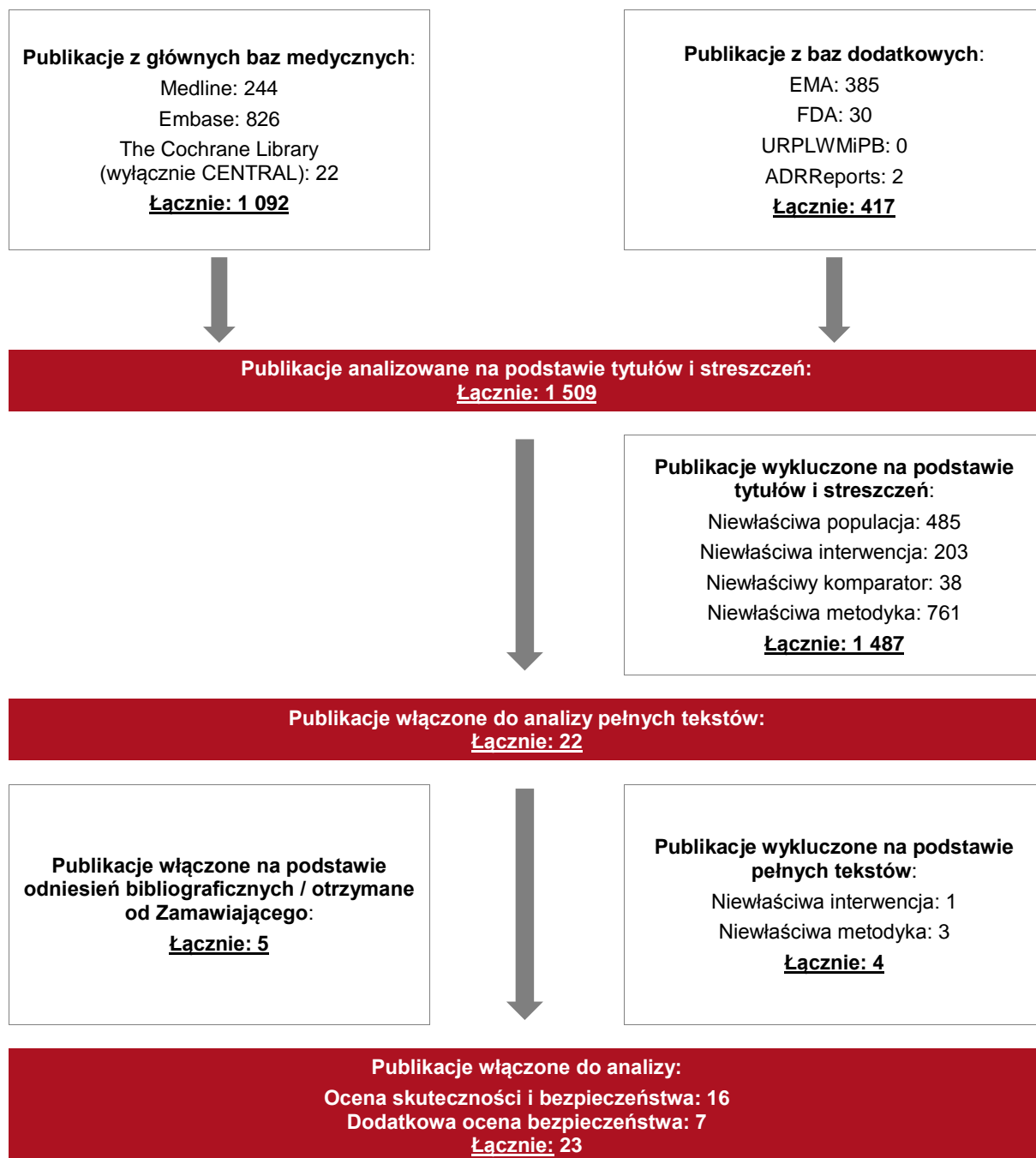
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na

¹⁶ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 9.6.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



3.5. Ocena jakości badań

Opracowania wtórne kwalifikowano do analizy na podstawie kryteriów Cook [8]. W załączniku 9.7 (Tabela 114) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [14], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [21]. W załączniku 9.7 przedstawiono wzory skali (Tabela 115, Tabela 116).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [13]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 9.7 (Tabela 119).

Dodatkowo wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [12] (wzór skali w załączniku 9.7, Tabela 117).

3.6. Włączone badania pierwotne

3.6.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono dwa badania eksperymentalne: *ASPIRE* – otwarte randomizowane badanie kliniczne (RCT, ang. *randomized controlled trial*) oraz *Wang 2013* – otwarte badanie jednoramienne. Celem badania *ASPIRE* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa KAR jako terapii dodanej do schematu LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX, natomiast w jednoramiennym badaniu *Wang 2013* oceniano jedynie terapię KAR+LEN+DEX. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *ASPIRE* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA (*ASPIRE*) oraz IID (*Wang 2013*) według klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badania *ASPIRE* oceniono za pomocą skali Jadad na 3 z 5 możliwych do zdobycia punktów, ze względu na brak zaślepienia, natomiast publikację *Wang 2013* oceniono w skali NICE na 7 z 8 punktów możliwych do zdobycia, ze względu na brak informacji, iż chorzy byli włączani do badania kolejno.

Terapię w obu badaniach stosowano w 28-dniowych cyklach. W badaniu *ASPIRE* po zaprzestaniu leczenia, obserwacja w celu analizy bezpieczeństwa była przeprowadzana przez

30 dni. Następnie chorzy byli poddawani długoterminowej obserwacji w celu oceny stanu choroby oraz przeżycia, dokonywanej co 3 miesiące przez okres 1 roku od momentu przerwania leczenia, a potem co 6 miesięcy za pośrednictwem kontaktu telefonicznego lub innej metody. W publikacji *EMA 2015* podano informację, że faza główna badania *ASPIRE* trwała 3 lata i 11 miesięcy (maksymalnie 47 miesięcy). Data odcięcia danych przypadła na 16 czerwca 2014 roku. Mediana okresu obserwacji dla punktów końcowych ocenianych w ramach skuteczności wynosiła od ok. 30 do ok. 32 miesięcy w zależności od ocenianego punktu końcowego oraz grupy. [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei w badaniu *Wang 2013* mediana okresu obserwacji wynosiła 24,4 miesiąca. Obserwację prowadzono od czasu zakończenia włączania chorych do badania (luty 2010 r.) do daty odcięcia danych (maj 2013 r.).

W obu badaniach uczestniczyli chorzy z mierzalnym, objawowym szpiczakiem mnogim. W badaniu *ASPIRE* byli to chorzy z udokumentowanym nawrotem bądź progresją choroby w trakcie lub po uprzednio stosowanej terapii (1-3 uprzednich terapiach), w tym chorzy oporni na ostatnio zastosowany u nich schemat leczenia. Do badania *Wang 2013* również włączano chorych z nawrotem/progresją choroby, przy czym oporność definiowano jako uzyskanie odpowiedzi <MR lub wystąpienie progresji w trakcie uprzednio stosowanej terapii (1-3 uprzednich terapiach). Liczebność populacji w badaniu *ASPIRE* była stosunkowo wysoka i wynosiła po 396 chorych w grupie badanej oraz kontrolnej, natomiast w publikacji *Wang 2013* liczebność była niewielka i wynosiła jedynie 52 chorych w grupie badanej.

W obu publikacjach w grupie badanej stosowano taki sam schemat leczenia, składający się z KAR+LEN+DEX podawanych w cyklach 28-dniowych. Karfilzomib w infuzji podawano w poszczególnych cyklach: cykl 1-12: w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. KAR i.v. w dawce początkowej 20 mg/m² podawano w dzień 1. i 2. cyklu 1., a następnie stosowano dawkę docelową wynoszącą 27 mg/m². Cykl 13. - 18: w dniach: 1., 2., 15., 16. KAR i.v. stosowano w dawce 27 mg/m². W badaniu *ASPIRE* karfilzomib stosowano do 18. cyklu, natomiast w badaniu *Wang 2013* możliwa była kontynuacja leczenia schematem KAR+LEN+DEX (chorzy, którzy ukończyli w sumie 18 cykli leczenia, mogli nadal otrzymywać KAR+LEN +DEX, według uznania badacza i zgody sponsora badania lub mogli kontynuować terapię KAR w ramach fazy przedłużenia badania). Lenalidomid był stosowany w dawce 25 mg p.o. od dnia 1. do 21. każdego cyklu, natomiast deksametazon był stosowany w dawce 40 mg p.o. lub i.v. w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.

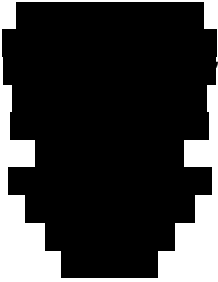
W badaniu *ASPIRE* w grupie kontrolnej stosowano LEN+DEX w 28-dniowych cyklach: lenalidomid w dawce 25 mg p.o. był podawany od dnia 1. do 21. każdego cyklu oraz deksametazon w dawce 40 mg p.o. lub i.v., który był podawany w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.

Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, w badaniu *ASPIRE*, LEN+DEX stosowano do momentu wycofania zgody na udział w badaniu, progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku 9.4.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (KAR+LEN+DEX)	Komparator (LEN+DEX)
ASPIRE	RCT; otwarte (brak zaślepienia chorych i badaczy, zaślepienia jedynie komisja oraz sponsor); fazy III; wieloośrodkowe; międzynarodowe ; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	Mediana OBS: ok. 30-32 mies., w zależności od ocenianego punktu końcowego. Czas trwania głównej fazy badania: 3 lata i 11 miesięcy (47 miesięcy). Po zaprzestaniu leczenia 30-dniowy okres obserwacji w celu analizy bezpieczeństwa.	Dorośli chorzy z objawowym szpiczakiem mnogim, z udokumentowanym nawrotem bądź progresją choroby (w tym chorzy oporni na ostatnio zastosowany u nich schemat leczenia), po 1-3 uprzednio stosowanych terapiach.	Grupa KAR+LEN+DEX: N*= 396 (chorzy po ≥ 2 uprzednich terapiach: N=212); Grupa LEN+DEX: N=396 (chorzy po ≥ 2 uprzednich terapiach: N=239)	28-dniowe cykle terapii. KAR (wlew 10 min.): ⊗ cykle 1-12: KAR i.v. w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. Dawka początkowa: 20 mg/m ² w dzień 1. i 2. cyklu 1., następnie dawka docelowa 27 mg/m ² ; ⊗ cykle 13-18: KAR i.v. w dniach: 1., 2., 15., 16. Dawka 27 mg/m ² ; LEN: 25 mg p.o. od 1. do 21. dnia każdego cyklu; DEX: 40 mg p.o. lub i.v. w dniach 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.	28-dniowe cykle terapii. LEN: 25 mg p.o. podawany od 1. do 21. dnia każdego cyklu; DEX: 40 mg p.o. lub i.v. podawany w dniach 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (KAR+LEN+DEX)	Komparator (LEN+DEX)
			<p>Następnie długoterminowy okres obserwacji, w celu oceny stanu choroby oraz przeżycia, (co 3 mies. do 1 roku od momentu przerwania leczenia, a następnie co 6 mies.)</p> 			<p>W przypadku wystąpienia objawów świadczących o toksyczności terapii, dozwolone były modyfikacje dawkowania leków.</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>Nawadnianie płynami p.o. (30 ml/kg/dzień) co najmniej 48 h przed dniem 1. cyklu 1. oraz w trakcie leczenia. W trakcie cyklu 1., przed i po podaniu leków, konieczne było nawodnienie chorego za pomocą 250-500 ml płynów i.v. (roztwór soli fizjologicznej lub inny płyn i.v.). W zależności od decyzji badacza, możliwa była kontynuacja nawadniania chorego (płynami p.o./i.v.) w kolejnych cyklach.</p> <p>Profilaktyka przeciwwirusowa i przeciwzakrzepowa.</p> <p>W razie potrzeby, w zależności od decyzji lekarza – możliwe przyjmowanie innych leków (np. u chorych z ryzykiem wystąpienia TLS (ang. <i>Tumor Lysis Syndrome</i> – zespół rozpadu guza) stosowano profilaktycznie allopurynol).</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (KAR+LEN+DEX)	Komparator (LEN+DEX)
Wang 2013	RCT; otwarte; jednoramienne; fazy Ib/II; wieloośrodkowe; IID	NICE:7/8	Mediana OBS: 24,4 mies. (95%CI: 10,6; 37,3); zakończenie włączania chorych do badania – luty 2010 r., data odcięcia danych – 8 maja 2013 r.	Chorzy z objawowym szpiczakiem mnogim, z udokumentowanym nawrotem bądź progresją choroby, po 1-3 uprzednio stosowanych terapiach.	Grupa KAR+LEN+DEX: N=52	28-dniowe cykle terapii. KAR (wlew 2 – 10 min.): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ cykle 1 - 12: KAR i.v. w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. Dawka początkowa: 20 mg/m² w dzień 1. i 2. cyklu 1., następnie, dawka docelowa 27 mg/m²; ⊗ cykle 13 - 18: KAR i.v. w dniach: 1., 2., 15., 16. Dawka 27 mg/m². LEN: 25 mg p.o. od dnia 1. do 21. każdego cyklu. DEX: 40 mg p.o. w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu. W przypadku wystąpienia objawów świadczących o toksyczności terapii oraz w zależności od odpowiedzi na leczenie, dozwolone były modyfikacje dawkowania leków.	Brak
						Leczenie wspomagające: Antybiotyki (wyłącznie podczas cyklu 1.), leki przeciwwirusowe, inhibitory pompy protonowej oraz leki przeciwzakrzepowe. U chorych z ryzykiem wystąpienia TLS – profilaktycznie allopuryinol.	Brak

*N – liczba chorych w grupie

3.6.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W ramach analizy wyników przedstawiono dane dla populacji ogółem oraz tam, gdzie było to możliwe, również dla podgrup chorych (np. w podziale na wiek).



W przypadku rozbieżności danych między publikacją nadrzędną (publikacja *Stewart 2015* dla badania *ASPIRE* oraz *Wang 2013*) a pozostałymi publikacjami, przedstawiano jedynie wyniki z publikacji nadrzędnej, uznając że zawierają dane najwyższej wiarygodności. Z pozostałych publikacji przedstawiano jedynie punkty końcowe, które nie zostały przedstawione w publikacjach nadrzędnych.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire* – Kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów oraz EORTC QLQ-MY20 (ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma* – kwestionariusz jakości życia – moduł dla szpiczaka mnogiego);
- ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego;
- ⊗ progresja choroby, w tym:
 - ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*);
 - ⊗ czas do wystąpienia progresji choroby (TTP, ang. *time to progression*);
 - ⊗ prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu;
- ⊗ odpowiedź na leczenie:

(niektóre wyniki związane z jakością życia), biorąc pod uwagę fakt, że mediana okresu obserwacji różniła się w zależności od grupy oraz ocenianego punktu końcowego i wynosiła ok. 30-32 miesiące, dla tych punktów, zdecydowano przyjąć spójną wartość, tj. ok. 31 miesiące. W publikacji *EMA 2015* podano informację, że faza główna badania *ASPIRE* trwała 3 lata i 11 miesięcy (maksymalnie 47 miesięcy) – ze względu na brak innych danych przyjęto taki okres obserwacji. Data odcięcia danych przypadła na 16 czerwca 2014 roku. Czas leczenia różnił się jednak istotnie między grupami (dla daty odcięcia danych 16 czerwca 2014 r.: mediana wynosiła odpowiednio 88 tygodni w grupie badanej oraz 57 tygodni w grupie kontrolnej; dla daty odcięcia danych 28 kwietnia 2017 r.: mediana czasu trwania leczenia KAR wynosiła 72 tyg., LEN 85 tyg. w grupie badanej i 57 tyg. w grupie kontrolnej oraz DEX 80 tyg. w grupie badanej i 49 tyg. w grupie kontrolnej), w związku z czym odstąpiono od obliczenia wartości NNT¹⁷ lub NNH¹⁸.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *ASPIRE* był PFS. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczano OS, ORR, DOR, DCR, DDC, jakość życia – ogólna ocena stanu zdrowia i jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz profil bezpieczeństwa. Z kolei, ekstrapolacyjnymi punktami końcowymi były: TTP, jakość życia – ocena na podstawie dodatkowych podskali kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20, CBR oraz TTNT.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających ich wykorzystanie w analizie, oznaczano go jako nieocenywany wraz z wyjaśnieniem.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 4) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 5).

Tabela 4.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	ASPIRE	Wang 2013
Skuteczność		

¹⁷ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

¹⁸ ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Punkt końcowy		ASPIRE	Wang 2013		
Jakość życia	Częstość poprawy jakości życia oraz zmiana jakości życia – kwestionariusz EORTC QLQ-C30	Oceniano 1. dnia cyklu 3., 6., 12. i 18.	Nie oceniano		
	Zmiana jakości życia – dodatkowe podskale kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-MY20	Oceniano 1. dnia cyklu 3., 6., 12. i 18. cyklu oraz po ok. 31 mies.	Nie oceniano		
	Czas do pogorszenia jakości życia (EORTC QLQ-C30 GHS/QoL)	Oceniano w czasie około (mediana) 31 mies.	Nie oceniano		
Przeżycie całkowite	OS	Oceniano w czasie około (mediana) 32 mies. i 67 mies.	Nie oceniano		
	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego	Oceniano dla 12 i 24 mies.	Nie oceniano		
Progresja choroby	PFS	Oceniano w czasie 18 mies. oraz około (mediana) 31 mies.	Oceniano w czasie (mediana) 24,4 mies.		
	TTP	Oceniano w czasie około (mediana) 30 mies.	Nie oceniano		
	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu	Oceniano dla 12, 18, 24 i 36 mies.	Nie oceniano		
Odpowiedź na leczenie	Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	sCR	Oceniano w czasie około (mediana) 31 mies. (dla ≥MR w czasie 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27 i 30 mies.)	Oceniano w czasie (mediana) 24,4 mies.	
		CR			
		VGPR			
		PR			
		MR			
		SDi			
		PD			
		DCR			Nie oceniano
		ORR			Oceniano w czasie (mediana) 24,4 mies.
	CBR				
	TTR	Oceniano w czasie około (mediana) 31 mies.	Oceniano w czasie (mediana) 24,4 mies.		
DDC	Oceniano w czasie maksymalnie 46 mies.	Nie oceniano			
DOR	Oceniano w czasie maksymalnie 42 mies.	Oceniano w czasie (mediana) 24,4 mies.			
DCB	Oceniano w czasie około (mediana) 31 mies.	Oceniano w czasie (mediana) 24,4 mies.			
Częstość rozpoczynania kolejnej terapii	Oceniano w czasie około (mediana) 31 mies.	Nie oceniano			

Punkt końcowy		ASPIRE	Wang 2013
Rozpoczęcie kolejnej terapii	TTNT	Oceniano w czasie około (mediana) 31 mies.	Nie oceniano
Bezpieczeństwo			
Profil bezpieczeństwa		Oceniano w czasie maksymalnie 47 mies.	Oceniano w czasie (mediana) 24,4 mies.

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność					
Jakość życia	Częstość poprawy jakości życia oraz zmiana jakości życia – kwestionariusz EORTC QLQ-C30	ASPIRE	Kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC QLQ-C30, ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire</i>) zawiera 30 pytań i składa się z pięciu skal funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, w rolach życiowych, emocjonalne, społeczne, poznawcze), trzech skal objawowych (zmęczenie, ból, nudności i wymioty) oraz skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL, ang. <i>Global Health Status and Quality of Life scale</i>). Pozostałe pojedyncze pytania oceniają inne najczęściej zgłaszane objawy przez chorych na raka (duszność, utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia i biegunki), a także wpływ choroby i leczenia na sytuację finansową (dwa ostatnie pytania dotyczą oceny ogólnego stanu zdrowia). Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w postaci kilkupunktowej skali. Po zsumowaniu poszczególnych punktów uzyskuje się łączny wynik od 0 do 100 [38, 1].	<p><u>Skale funkcjonalne oraz oceny ogólnego stanu zdrowia</u>: im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia;</p> <p><u>Skale dla pojedynczych objawów</u>: im wyższy wynik liczbowy, tym większe nasilenie objawów.</p>	<p>Jakość życia jest klinicznie istotnym punktem końcowym.</p> <p>Za minimalną istotną różnicę (MID, ang. <i>minimal important difference</i>) dla GHS/QoL uznano wartość wynoszącą 5 punktów (zmiana względem wartości początkowej) [5].</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana jakości życia – dodatkowe podskale kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-MY20		ASPIRE	Ocena odpowiedzi podskali EORTC QLQ-C30 [37, 1] oraz EORTC QLQ-MY20 (kwestionariusz jakości życia – moduł dla szpiczaka mnogiego, ang. <i>EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma</i> ; kwestionariusz pomocniczy dla QLQ-C30, obejmujący 4 skale związane z obrazem ciała, przyszłych perspektyw, działaniami niepożądanymi, objawami choroby; wszystkie wyniki są następnie liniowo przekształcone do skali od 0 do 100 [37, 6]) dla kategorii: QLQ-C30 takich jak: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych oraz QLQ-MY20: działania niepożądane, skala objawów choroby.	<u>EORTC QLQ-C30</u> : im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia; <u>EORTC QLQ-MY20</u> : im wyższy wynik liczbowy, tym gorsza jakość życia w zakresie odczuwalnych objawów choroby i działań niepożądanych.	Jakość życia jest klinicznie istotnym punktem końcowym. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Czas do pogorszenia jakości życia (EORTC QLQ-C30 GHS/QoL)		ASPIRE	Czas do pogorszenia jakości życia porównano przy użyciu modelu hazardów proporcjonalnych Coxa względem czynników stratyfikacyjnych zastosowanych podczas randomizacji. Czas do pogorszenia jakości życia oceniano dla pogorszenia wyniku według kwestionariusza QLQ-C30 GHS/QoL o ≥ 5 punktów lub ≥ 10 punktów.	Im dłuższy czas do pogorszenia jakości życia, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas do pogorszenia jakości życia można uznać za klinicznie istotny punkt końcowy, ponieważ umożliwia ocenę jakości życia. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Przeżycie całkowite	OS	ASPIRE	<p>Czas przeżycia całkowitego (OS, ang. <i>overall survival</i>) definiowano jako czas [mies.] od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Raportowano zgony z jakiegokolwiek przyczyny zaistniałe w trakcie badania lub w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.</p>	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>OS jest uznany za punkt istotny klinicznie, ze względu fakt, iż umożliwia on obiektywną i niepodważalną ocenę skuteczności leczenia [18, 24].</p> <p>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia całkowitego wynosi 3 miesiące, co odpowiada wartości hazardu względnego około 0,75 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności) [17]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia całkowitego dla analizowanej w badaniu populacji. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami</p>
	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego	ASPIRE	Prawdopodobieństwo OS oceniano dla 12 i 24 miesięcy.	Im wyższe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego można uważać za klinicznie istotny punkt końcowy.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Progresja choroby</p>	<p>PFS</p>	<p>ASPIRE</p>	<p>Wg kryteriów odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG, ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)* [32, 38, 10, 9] progresję choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>) określa się, gdy spełnione jest co najmniej jedno z następujących kryteriów***:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wzrost w stosunku do najniższej odpowiedzi $\geq 25\%$ dla ⊕ białka M w surowicy (całkowity wzrost $\geq 0,5$ g/dl) i/lub; ⊕ białka M w moczu (całkowity wzrost ≥ 200 mg/24 h) i/lub; ⊕ % plazmocytów w szpiku (całkowity % $\geq 10\%$); ⊕ pojawienie się nowych zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tkankach miękkich; ⊕ rozwój hiperkalcemii (skorygowany Ca^{2+} w surowicy $>11,5$ mg/dl lub $2,65$ mmol/l) jednoznacznie związanej z zaburzeniem proliferacji plazmocytów. <p>Stwierdzenie progresji choroby podczas badania, wymaga przeprowadzenia dwóch kolejnych ocen dokonanych w dowolnym momencie przed oceną PD i/lub wdrożeniem nowej terapii. Wzrost białka M w surowicy ≥ 1 g/dl jest wystarczający, aby móc zdefiniować PD, w przypadku, gdy początkowa wartość wynosiła ≥ 5 g/dl.</p> <p>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>) definiowano jako czas [mies.] od randomizacji do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby lub zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej.</p> <p>PFS podlegał ocenie przez niezależną komisję, badaczy i sponsora (stosując algorytm komputerowy ORCA (ang. <i>Onyx Response Computational Assessment</i>)), przy czym wyniki określone przez niezależną komisję wykorzystano w podstawowej analizie PFS zarówno dla śródkresowej, jak i końcowej analizy, natomiast wyniki określone przez badaczy oraz przez sponsora z wykorzystaniem ORCA wykorzystano w analizach dodatkowych.</p>	<p>Im dłuższy czas wolny od progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Ze względu na fakt, iż PFS uwzględnia zgon chorego z jakiegokolwiek przyczyny, może on wpływać na istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>W badaniach RCT u chorych na nowotwory, PFS może być stosowany jako surogat dla OS o ograniczonej istotności klinicznej [24]. Według FDA poprawa PFS oznacza bezpośrednie lub pośrednie korzyści kliniczne w zależności od mocy wyniku [23].</p> <p>Nie jest znana dokładna granica istotności klinicznej dla PFS, natomiast autorzy badania ASPIRE uznali, że redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu na poziomie 31% była istotna klinicznie [38].</p>
--	------------	---------------	---	---	--

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna	
	TTP	Wang 2013	Autorzy publikacji Wang 2013 nie podali definicji PFS, jednak najczęściej w badaniach klinicznych PFS definiowany jest według kryteriów IWMG. Zgodnie z definicją przyjętą przez IWMG, PFS obejmuje wszystkich chorych i oznacza czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu [10].			
		ASPIRE	Czas do wystąpienia progresji (TTP, ang. <i>time to progression</i>) definiowano jako czas [mies.] od randomizacji do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby.	Im dłuższy czas do wystąpienia progresji, tym skuteczniejsze leczenie.	W badaniach RCT u chorych na nowotwory, TTP może być stosowany jako surogat dla OS o ograniczonej istotności klinicznej, szczególnie w sytuacjach, gdy większość zgonów nie jest spowodowanych chorobą nowotworową [11, 23]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.	
		ASPIRE	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu obliczono dla 12, 18, 24 oraz 36 mies. wykorzystując metodę Kaplana-Meiera.	Im wyższe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu, tym skuteczniejsze leczenie.	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu należy uznać za znaczący klinicznie punkt końcowy, ponieważ odnosi się on bezpośrednio do istotnego klinicznie punktu końcowego, jakim jest zgon oraz do PFS – punktu końcowego uwzględniającego zgon chorego.	
Odpowiedź na leczenie	Częstość	Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	ASPIRE, Wang 2013	Odpowiedzi definiowano wg kryteriów IWMG, oprócz minimalnej odpowiedzi (MR, ang. <i>minimal response</i>), którą definiowano wg kryteriów Europejskiej Grupy ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, ang. <i>European Group for Blood and Marrow Transplant</i>). Wszystkie otrzymane odpowiedzi wymagały potwierdzenia w kolejnych pomiarach.	Im lepsza odpowiedź, tym skuteczniejsze leczenie.	

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	sCR		<p>Wg kryteriów IMWG* [38, 32] rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR, ang. <i>stringent complete response</i>) występuje, gdy spełnione są wszystkie kryteria z poniżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu; ⊗ całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich; ⊗ <5% plazmocytów w szpiku; ⊗ prawidłowy współczynnik wolnych lekkich łańcuchów w surowicy; ⊗ nieobecność klonalnych komórek w szpiku**. 		<p>Całkowita odpowiedź na leczenie jest surogatowym punktem końcowym dla OS i uznaje się ją za klinicznie istotny punkt końcowy w badaniach prowadzonych wśród chorych na szpiczaka mnogiego. Ponadto im bardziej rygorystyczne definicje stosuje się w odniesieniu do CR (np. sCR wg IMWG), tym większe mają one znaczenie prognostyczne [4].</p> <p>W związku z powyższym, wszystkie parametry oceniające odpowiedź na leczenie mogą mieć wpływ na inne, znamienne klinicznie, punkty końcowe, takie jak poprawa objawów, czy wydłużenie przeżycia [15].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
	CR		<p>Wg kryteriów IMWG* [38, 32] odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>complete response</i>) występuje, gdy spełnione są wszystkie kryteria z poniżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu; ⊗ całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich; ⊗ <5% plazmocytów w szpiku. 		
	VGPR		<p>Wg kryteriów IMWG* [38, 32] bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, ang. <i>very good partial response</i>) występuje, gdy spełnione jest 1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie; ⊗ ≥90% redukcji białka M w surowicy i <100 mg/24 h białka M w moczu. 		
	PR		<p>Wg kryteriów IMWG* [38, 32] odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>) występuje, gdy spełnione są wszystkie kryteria z poniżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ≥50% redukcji białka M w surowicy oraz ≥90% redukcji białka M w moczu w ciągu 24h lub do <200 mg/24h; ⊗ jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tkankach miękkich, ≥50% redukcji ich rozmiaru. 		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	MR		<p>Minimalna odpowiedź wg EMBT oznacza spełnienie następujących kryteriów***:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 25-49% redukcja białka M w surowicy i/lub 50-89% redukcja białka M w moczu w czasie 24h, którego poziom nadal przekracza 200 mg/24 h, utrzymująca się ≥8 tyg.; ⊗ w przypadku chorych na szpiczaka niewydzielającego (ang. <i>non-secretory myeloma</i>): 25-49% redukcja plazmocytów w aspiracie szpiku kostnego oraz biopsji trepanacyjnej (gdy przeprowadzono biopsję), utrzymująca się ≥8 tyg.; ⊗ 25-49% redukcja rozmiarów guzów plazmacytoma w tkankach miękkich (określona za pomocą radiografii lub oceny klinicznej). 		
	SDi		Wg kryteriów IMWG* [38, 32] stabilizacja choroby (SDi, ang. <i>stable disease</i>) definiowana jest jako brak spełnionych kryteriów dla CR, VGPR, PR, PD.		
	PD		Progresję choroby wg kryteriów IMWG zdefiniowano powyżej (przy definicji PFS).		
	DCR	ASPIRE	Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. <i>disease control rate</i>) definiowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli jako najlepszą odpowiedź MR (wg kryteriów EBMT), sCR, CR, VGPR, PR, lub SDi trwające ≥8 tyg. (wg kryteriów IMWG).	Im wyższe DCR, tym skuteczniejsze leczenie	
	ORR	ASPIRE	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>overall response rate</i>) definiowano jako odsetek chorych w każdej grupie, którzy osiągnęli jako swoją najlepszą odpowiedź jedną spośród odpowiedzi określonych wg kryteriów IMWG: sCR, CR, VGPR lub PR.	Im wyższy ORR, tym skuteczniejsze leczenie.	Aby określić istotność ORR należy rozpatrywać go łącznie z m.in. czasem trwania odpowiedzi oraz towarzyszącym jej zmianom w objawach [19].
Wang 2013		ORR definiowano jako liczbę chorych z odpowiedzią ≥PR.			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CBR	ASPIRE	Odsetek korzyści klinicznych (CBR, ang. <i>clinical benefit rate</i>) definiowano jako odsetek chorych, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź spośród odpowiedzi częściowej lub lepszej definiowanej wg kryteriów odpowiedzi IMWG lub uzyskali MR wg kryteriów EBMT.	Im wyższy CBR, tym skuteczniejsze leczenie	CBR, TTR, DDC, jak i DOR są punktami końcowymi charakteryzującymi odpowiedź kliniczną na stosowane leczenie. Ponieważ odpowiedź na leczenie jest istotnym punktem końcowym, za znaczące klinicznie należy również uznać związane z nią punkty końcowe.
		Wang 2013	CBR definiowano jako liczbę chorych z odpowiedzią (odpowiedzi wg kryteriów IMWG lub EBMT) \geq MR.		
	TTR	ASPIRE	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, ang. <i>time to response</i>) definiowano jako czas do osiągnięcia sCR, CR, VGPR, PR (jako najlepszej odpowiedzi).	Im krótszy TTR, tym skuteczniejsze leczenie.	
		Wang 2013	Czas od otrzymania pierwszej dawki leku do wystąpienia udokumentowanej \geq PR.		
	DDC	ASPIRE	Czas trwania kontroli choroby (DDC, ang. <i>duration of disease control</i>) obliczono dla chorych, którzy uzyskali sCR, CR, VGPR, PR, MR lub SDi (SDi przez co najmniej 8 tyg.) i zdefiniowano go jako czas [mies.] od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas trwania kontroli choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	
	DOR	ASPIRE	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>) definiowano jako czas [mies.] (osobno dla ORR i DCR) określona dla chorych, którzy uzyskali co najmniej odpowiedź częściową i zdefiniowano go jako czas od momentu zaobserwowania odpowiedzi na leczenie do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.	
		Wang 2013	Wg kryteriów IMWG, na które powołują się autorzy badania przy określaniu odpowiedzi na leczenie, DOR określa się dla chorych, u których zaobserwowano co najmniej PR (tj. PR, VGPR, CR, sCR) i oznacza czas od momentu osiągnięcia odpowiedzi (pierwszy odnotowany objaw PR, zanim został udokumentowany) do momentu wystąpienia progresji choroby (zgonu z przyczyn innych niż progresja choroby nie podlegają włączeniu do tej kategorii, lecz są cenzurowane).		
	DCB	ASPIRE			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Wang 2013	Nie podano definicji czasu trwania korzyści klinicznych (DCB, ang. <i>duration of clinical benefit</i>).	Im dłuższy DCB, tym skuteczniejsze leczenie	Ze względu na brak definicji DCB, niemożliwe jest określenie istotności klinicznej tego punktu końcowego.
Rozpoczęcie kolejnej terapii	Częstość rozpoczynania kolejnej terapii	ASPIRE	Nie zdefiniowano.	Im mniejsza częstość rozpoczynania kolejnej terapii, tym skuteczniejsze leczenie.	Biorąc pod uwagę fakt, że częstość rozpoczynania kolejnej terapii oraz czas do jej rozpoczęcia są odzwierciedleniem skuteczności dotychczasowego leczenia, tzn. odpowiedzi jaką uzyskał chory na terapię, można je uznać za klinicznie istotne punkty końcowe.
	TTNT	ASPIRE	Czas do następnej terapii (TTNT, ang. <i>time to next treatment</i>) definiowano jako czas [mies.] od randomizacji do zainicjowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej.	Im dłuższy TTNT, tym skuteczniejsze leczenie.	
Bezpieczeństwo					

<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p>Wang 2013, ASPIRE</p>	<p>Bezpieczeństwo monitorowano od pierwszej dawki przyjętego leku do ≤30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.</p> <p>Zdarzenia niepożądane zostały określone według wersji 3.0 (w badaniu Wang 2013) lub 4.0 (w badaniu ASPIRE) powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka (NCI CTCAE v3/v4, ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0</i>) [7]. Niezależny komitet ds. monitoringu danych i bezpieczeństwa okresowo analizował niezaślepiene dane.</p> <p>Zdarzenie niepożądane to zdarzenie, które pojawiło się lub uległo nasileniu w czasie pomiędzy pierwszą przyjętą dawką leku oraz 30 dni od ostatniej przyjętej dawki leku [32].</p> <p>Działania niepożądane (ang. <i>treatment-related adverse event</i>) to zdarzenie niepożądane uznane przez badacza za związane z przyjęciem co najmniej 1 dawki leku, w tym zdarzenia niepożądane, dla których nie odnotowano związku z leczeniem w karcie obserwacji chorego [32].</p> <p>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment emergent adverse event</i>) to zdarzenie niepożądane, które pojawiło się w ≥1. dnia podania leku i w ciągu 30 dni od ostatniej przyjętej dawki leku lub wcześniej istniejące schorzenie, które uległo pogorszeniu w trakcie badania.</p> <p>Według Cochrane Handbook [8] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>⊗ związek mało prawdopodobny (zdarzenie niepożądane może wynikać ze stanu klinicznego chorego, współistniejącej choroby, równocześnie stosowanej innej terapii i/lub czas wystąpienia zdarzenia niepożądanego</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [7]</p>
------------------------------	--------------------------	--	--	--

		<p>jest w małym stopniu związany z podaniem leku i/lub występuje małe prawdopodobieństwo, aby zdarzenie było związane z badanym lekiem);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ prawdopodobnie związane (sekwencja czasu pomiędzy wystąpieniem zdarzenia niepożądanego a podaniem leku jest klinicznie wiarygodna i/lub istnieje prawdopodobieństwo, że mechanizm działania leku mógł przyczynić się do wystąpienia zdarzenia niepożądanego i/lub zdarzenie prowadzi do pozytywnego efektu odstawienia leku (<i>dechallenge</i>) lub powrotu dolegliwości po wznowieniu leczenia (<i>rechallenge</i>) – gdy wznowienie terapii jest możliwe z klinicznego punktu widzenia i/lub zdarzenia niepożądanego nie można racjonalnie przypisać współistniejącej chorobie, jednoczesnemu stosowaniu innych terapii). <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowane wg kryteriów NCI CTCAE oceniają nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 – zgon związany ze zdarzeniem niepożądanym. <p>Wśród kategorii zdarzeń niepożądanych NCI CTCAE v3 uwzględniono kategorię zgon obejmującą zdarzenia, których nie można określić 5. stopniem nasilenia oraz których nie można zaklasyfikować jako „inne zdarzenie” do żadnej kategorii, tj. zgon NOS (ang. <i>not otherwise specified</i> – niezaklasyfikowany gdzie indziej), progresja choroby NOS,</p>		
--	--	--	--	--

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>niewydolność wielonarządowa, nagły zgon. Z kolei wg NCI CTCAE v4 terminy, których nie można określić jako 5. stopnia nasilenia obejmują: zgon NOS, nagły zgon NOS, znajdujące się w ogólnej kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.</p> <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 		

*określenie kategorii odpowiedzi (sCR, CR, VGPR, PR) wymaga dwóch kolejnych ocen dokonanych w dowolnym momencie przed wdrożeniem jakiegokolwiek nowej terapii, jak również – jeśli przeprowadzono badania radiologiczne – nieobecności dowodów wskazujących na progresję lub nowe zmiany kostne. Badania radiologiczne nie są konieczne do spełnienia kryteriów odpowiedzi. Ocena szpiku kostnego nie musi być potwierdzona powtórным badaniem. Kryteria odpowiedzi dla wszystkich kategorii i podkategorii odpowiedzi poza CR i VGPR są stosowane tylko u chorych na mierzalną chorobę, określoną co najmniej jednym: oznaczenie białek za pomocą elektroforezy surowicy (SPEP, ang. *serum protein electrophoresis*) $\geq 0,5$ g/dl (lub IgA, tj. immunoglobulina A ≥ 750 mg/dl u chorych na szpiczak typu IgA) lub oznaczenie białek za pomocą elektroforezy moczu (UPEP, ang. *urine protein electrophoresis*) ≥ 200 mg w ciągu 24h; z wyjątkiem oceny sCR, CR lub VGPR, chorzy z mierzalną chorobą wyłącznie z zastosowaniem SPEP, muszą być oceniani wyłącznie pod kątem parametrów określonych za pomocą SPEP, natomiast chorzy z mierzalną chorobą wyłącznie z zastosowaniem UPEP, muszą być oceniani wyłącznie pod kątem parametrów określonych za pomocą UPEP

**określenie obecności/nieobecności klonalnych komórek opiera się na stosunku łańcuchów κ/λ . W celu wykrycia nieprawidłowego wskaźnika κ/λ w badaniu immunohistochemicznym i/lub immunofluorescencyjnym konieczna jest analiza minimum 100 plazmocytów. Nieprawidłowy wskaźnik oznacza obecność nieprawidłowego klonu κ/λ w stosunku $>4:1$ lub $<1:2$

***Chorzy na mierzalną chorobę, u których możliwe jest przeprowadzenie na początku badania SPEP, oraz UPEP muszą spełnić kryteria odpowiedzi na podstawie wyników uzyskanych zarówno z zastosowaniem SPEP, jak i UPEP, aby móc zakwalifikować się do MR lub lepszej odpowiedzi. Natomiast kryteria odpowiedzi dla PD muszą być spełnione dla SPEP lub UPEP

3.6.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych z badania włączonego do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX, a także jednoramiennego badania dla KAR+LEN+DEX oceniono według zaleceń GRADE.

Jakość wszystkich opublikowanych danych pochodzących z badania *ASPIRE* (publikacji pełnotekstowych *Stewart 2015*, *Avet-Loiseau 2016* i *EMA 2015*), uznano za wysoką ze względu na fakt, że jest to badanie randomizowane. Nie odnotowano istotnych błędów w kwalifikacji chorych do badania. Utrata chorych została prawidłowo udokumentowana. Do obniżenia oceny badania mógłby przyczynić się brak zaślepienia chorych i badaczy, co może mieć istotne znaczenie w przypadku subiektywnych punktów końcowych, tj. jakość życia, natomiast mniej może wpływać na obiektywne punkty końcowe, np. OS lub PFS, który w badaniu był pierwszorzędownym punktem końcowym. Z tego powodu nie zdecydowano się na obniżenie oceny jakości.

Jakość danych pochodzących z rejestru clinicaltrials.gov oraz abstraktów, posterów [REDACTED] [REDACTED] ponieważ pochodzą one ze źródeł o niższej wiarygodności.

Jakość danych pochodzących z badania *Wang 2013* należałoby ocenić jako niską, ze względu na fakt, że jest to badanie jednoramienne. Podobnie oceniono jakość danych pochodzących z rejestru clinicaltrials.gov.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one m.in. do jakości życia, odpowiedzi na leczenie, przeżycia całkowitego, progresji choroby oraz profilu bezpieczeństwa. Mają one zatem bezpośredni wpływ na funkcjonowanie chorego. Należy uznać je zatem za miarodajne wyznaczniki skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej.

3.6.4. Ocena jakości informacji

Ocena jakości informacji została przeprowadzona zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego przedstawioną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w Załączniku 9.7 (Tabela 119).

Ocena ryzyka błędu systematycznego została przeprowadzona w odniesieniu do badania *ASPIRE*. Dla większości analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie. W badaniu zarówno chorzy, jak i badacze nie podlegali zaślepieniu, zaślepiona była jedynie niezależna komisja oraz sponsor badania, co można było uznać za wysokie ryzyko błędu systematycznego. Brak zaślepienia nie miał natomiast istotnego znaczenia w przypadku obiektywnych punktów końcowych, np. OS lub PFS, który w badaniu był pierwszorzędnym punktem końcowym, dlatego uznano, że w tym wypadku ryzyko błędu jest niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie *ASPIRE*

Domena	Uzasadnienie oceny	Ocena
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja blokowa (1:1) z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej i procesu stratyfikacji.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Zastosowanie systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej sugeruje ukrycie kodu randomizacji.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak zaślepienia chorych i badaczy. Zaślepieniu podlegała jedynie niezależna komisja oraz sponsor. Brak zaślepienia nie miał istotnego znaczenia w przypadku obiektywnych punktów końcowych, np. OS lub PFS, który w badaniu był pierwszorzędnym punktem końcowym.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. <i>blinding of outcome assessment</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Ocena choroby na podstawie zebranych próbek była przeprowadzona przez centralne laboratorium. Ocena odpowiedzi na leczenie i progresji choroby została określona przez lokalnego badacza oraz – w sposób zaślepiony – przez niezależną komisję oraz sponsora badania. Wyniki ocenione przez niezależną komisję zostały wykorzystane w podstawowej analizie PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy), natomiast wyniki określone przez lokalnych badaczy oraz sponsora badania posłużyły jako wyniki pomocnicze.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Uzasadnienie oceny	Ocena
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i>), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT ¹⁹ . Podana została liczba chorych utraconych z badania.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i>)	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu

3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania progresji) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana jakości życia) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)²⁰ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

¹⁹ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

²⁰ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Ze względu na zróżnicowany okres obserwacji w grupach (mediana wynosiła 88 tygodni w grupie badanej oraz 57 tygodni w grupie kontrolnej) odstąpiono od obliczenia wartości NNT lub NNH.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nieobliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. częstość poprawy jakości życia), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego poprawa jakości życia ocenianej wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla skali ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 12. cyklu, parametr OR wyniósł 1,62 (95% CI: 1,15; 2,29) oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych karfilzomibem w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem jest 1,62 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,08 (0,02; 0,14), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 8% większe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. częstość rozpoczęcia kolejnej terapii) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość rozpoczęcia kolejnej terapii, parametr OR wyniósł 0,71 (0,54; 0,95) co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej KAR+LEN+DEX stanowi 71% tej szansy w grupie leczonej LEN+DEX. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru RD wynosiła -0,08 (-0,15; -0,01), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 8% niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei w przypadku parametru HR np. dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu ogółem jego wartość wyniosła 0,58 (0,46; 0,72) i oznacza, że podanie chorym KAR+LEN+DEX zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu o 42% w porównaniu z zastosowaniem LEN+DEX.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano

wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.9. Ocena skuteczności KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX

Skuteczność karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z lenalidomidem i deksametazonem została oceniona na podstawie badania randomizowanego *ASPIRE*, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła ok. 30 miesięcy²¹. W badaniu tym większość chorych nawrotowych (99,8% w grupie badanej oraz 99,7% w grupie kontrolnej) była uprzednio leczona 1, 2 lub 3 schematami terapeutycznymi. W ramach analizy oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ przeżycie całkowite;
- ⊗ progresja choroby;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ rozpoczęcie kolejnej terapii.

W publikacji *EMA 2015* podano informację, że faza główna badania *ASPIRE* trwała 3 lata i 11 miesięcy (maksymalnie 47 miesięcy). Data odcięcia danych przypadła na 16 czerwca 2014 roku. Mediana okresu obserwacji dla punktów końcowych ocenianych w ramach skuteczności wynosiła od ok. 30 do ok. 32 miesięcy w obu grupach. [REDACTED]

[REDACTED] Czas leczenia różnił się jednak istotnie między grupami (dla daty odcięcia danych 16 czerwca 2014 r.: mediana wynosiła odpowiednio 88 tygodni w grupie badanej oraz 57 tygodni w grupie kontrolnej; dla daty odcięcia danych 28 kwietnia 2017 r.: mediana czasu trwania leczenia KAR wynosiła 72 tyg., LEN 85 tyg. w grupie badanej i 57 tyg. w grupie kontrolnej oraz DEX 80 tyg. w grupie badanej i 49 tyg. w grupie kontrolnej). W związku z tym odstąpiono od obliczenia wartości NNT lub NNH.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

²¹ mediana okresu obserwacji nieznacznie różniła się w zależności od grupy oraz punktu końcowego, jednak różnice były niewielkie i zdecydowano przyjąć spójnie jedną wartość, tj. ok. 30 miesięcy

3.9.1. Jakość życia

Mediana okresu obserwacji dla poszczególnych kategorii ocenianych w ramach rozpoczęcia kolejnej terapii została przyjęta na podstawie danych z *EMA 2015* (średnia z mediany okresu obserwacji wynoszącej 31,5 mies. w grupie badanej oraz 30 mies. w grupie kontrolnej).

3.9.1.1. Częstość poprawy jakości życia

Poprawę ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (GHS/QoL, ang. *Global Health Status/Quality of Life*) o co najmniej 5 punktów lub o co najmniej 10 punktów odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX już w 12. cyklu leczenia. Istotna statystycznie różnica między grupami utrzymała się również w 18. cyklu.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 8
Częstość poprawy jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL

Badanie (publikacja)	Cykl leczenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość poprawy jakości życia (GHS/QoL) ≥ 5 pkt								
<i>ASPIRE (Stewart 2015a)</i>	3.	125 (31,6)	396	103 (26,0)	396	1,31 (0,96; 1,79)	0,06 (-0,01; 0,12)	NIE
	6.	123 (31,1)	396	101 (25,5)	396	1,32 (0,96; 1,79)	0,06 (-0,01; 0,12)	NIE
	12.	101 (25,5)	396	69 (17,4)	396	1,62 (1,15; 2,29)	0,08 (0,02; 0,14)	TAK
	18.	96 (24,2)	396	51 (12,9)	396	2,16 (1,49; 3,14)	0,11 (0,06; 0,17)	TAK
Częstość poprawy jakości życia (GHS/QoL) ≥ 10 pkt								
<i>ASPIRE (Stewart 2015a)</i>	3.	89 (22,5)	396	71 (17,9)	396	1,33 (0,94; 1,88)	0,05 (-0,01; 0,10)	NIE
	6.	90 (22,7)	396	76 (19,2)	396	1,24 (0,88; 1,75)	0,04 (-0,02; 0,09)	NIE
	12.	79 (19,9)	396	49 (12,4)	396	1,76 (1,20; 2,60)	0,08 (0,02; 0,13)	TAK
	18.	70 (17,7)	396	42 (10,6)	396	1,81 (1,20; 2,73)	0,07 (0,02; 0,12)	TAK
GRADE: jakość danych - średnia, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.9.1.2. Zmiana jakości życia

Różnice między grupami w wyniku kwestionariusza QLQ-C30 były istotne statystycznie po każdym cyklu leczenia podlegającym ocenie (3., 6., 12., i 18 cykl) oraz przy uwzględnieniu wszystkich cykli. Każdorazowo różnica wskazywała na korzyść grupy KAR+LEN+DEX. Dodatkowo w 12. cyklu różnica między grupami była istotna klinicznie. W 18. cyklu różnica między grupami znajdowała się na progu istotności klinicznej.

W przypadku poszczególnych domen kwestionariusza (funkcjonowanie fizyczne, pełnienie roli, zmęczenie, wymioty/nudności, ból, działania niepożądane oraz objawy choroby) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 9
Jakość życia oceniana według kwestionariusza QLQ-C30 (ogólna ocena stanu zdrowia i jakości życia)

Badanie (publikacja)	Cykl leczenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Jakość życia oceniana według kwestionariusza QLQ-C30 (ogólna ocena stanu zdrowia i jakości życia)*							
<i>ASPIRE</i> (Stewart 2015, EMA 2015, Stewart 2015a)	3.	60,44 (b/d)	356	57,23 (b/d)	334	3,20 (0,52; 5,89)	TAK
	6.	62,64 (b/d)	326	59,30 (b/d)	284	3,34 (0,51; 6,17)	TAK
	12.	62,32 (b/d)	255	56,75 (b/d)	212	5,56 (2,42; 8,71)	TAK
	18.	63,35 (b/d)	226	58,54 (b/d)	147	4,81 (1,29; 8,33)	TAK
<i>ASPIRE</i> (Stewart 2015a)	Ogółem (mediana~31 mies.)	b/d	365	b/d	348	4,23 (2,09; 6,37)	TAK
Funkcjonowanie fizyczne							
<i>ASPIRE</i> (Stewart 2015a)	3.	b/d	357	b/d	338	0,51 (-1,83; 2,85)	NIE
	6.	b/d	327	b/d	284	2,17 (-0,28; 4,62)	NIE
	12.	b/d	256	b/d	212	1,49 (-1,19; 4,17)	NIE
	18.	b/d	227	b/d	148	0,88 (-2,05; 3,81)	NIE
	Ogółem (mediana~31 mies.)	b/d	365	b/d	348	1,26 (-0,74; 3,26)	NIE
Pełnienie roli							

Badanie (publikacja)	Cykl leczenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ASPIRE (Stewart 2015a)	3.	b/d	357	b/d	337	-0,23 (-3,80; 3,34)	NIE
	6.	b/d	326	b/d	284	1,07 (-2,69; 4,83)	NIE
	12.	b/d	256	b/d	212	3,93 (-0,25; 8,10)	NIE
	18.	b/d	227	b/d	148	4,47 (-0,16; 9,11)	NIE
	Ogółem (mediana~31 mies.)	b/d	365	b/d	348	2,31 (-0,57; 5,19)	NIE
Zmęczenie							
ASPIRE (Stewart 2015a)	3.	b/d	357	b/d	338	0,40 (-2,58; 3,39)	NIE
	6.	b/d	327	b/d	284	-0,04 (-3,18; 3,10)	NIE
	12.	b/d	256	b/d	212	-1,16 (-4,64; 2,31)	NIE
	18.	b/d	227	b/d	148	-1,05 (-4,90; 2,80)	NIE
	Ogółem (mediana~31 mies.)	b/d	365	b/d	348	-0,46 (-2,92; 1,99)	NIE
Wymioty/nudności							
ASPIRE (Stewart 2015a)	3.	b/d	357	b/d	338	-0,86 (-2,56; 0,83)	NIE
	6.	b/d	327	b/d	284	-0,30 (-2,10; 1,49)	NIE
	12.	b/d	256	b/d	212	-0,40 (-2,44; 1,63)	NIE
	18.	b/d	227	b/d	148	-0,35 (-2,65; 1,95)	NIE
	Ogółem (mediana~31 mies.)	b/d	365	b/d	348	-0,48 (-1,71; 0,75)	NIE
Ból							
ASPIRE (Stewart 2015a)	3.	b/d	357	b/d	338	-2,02 (-5,32; 1,28)	NIE
	6.	b/d	326	b/d	284	-1,47 (-4,94; 1,99)	NIE
	12.	b/d	256	b/d	212	-0,68 (-4,49; 3,14)	NIE
	18.	b/d	227	b/d	148	0,08 (-4,12; 4,29)	NIE
	Ogółem (mediana~31 mies.)	b/d	365	b/d	348	-1,02 (-3,77; 1,73)	NIE

Badanie (publikacja)	Cykl leczenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Działanie niepożądane							
<i>ASPIRE (Stewart 2015a)</i>	3.	b/d	352	b/d	331	1,33 (-0,56; 3,22)	NIE
	6.	b/d	324	b/d	284	-0,09 (-2,07; 1,88)	NIE
	12.	b/d	254	b/d	211	-1,58 (-3,76; 0,59)	NIE
	18.	b/d	223	b/d	146	-1,52 (-3,92; 0,89)	NIE
	Ogółem (mediana~31 mies.)	b/d	365	b/d	347	-0,47 (-2,05; 1,12)	NIE
Objawy choroby							
<i>ASPIRE (Stewart 2015a)</i>	3.	b/d	353	b/d	332	-1,51 (-3,86; 0,84)	NIE
	6.	b/d	324	b/d	284	-1,87 (-4,33; 0,59)	NIE
	12.	b/d	255	b/d	211	-2,09 (-4,81; 0,62)	NIE
	18.	b/d	223	b/d	147	-1,88 (-4,89; 1,13)	NIE
	Ogółem (mediana~31 mies.)	b/d	365	b/d	347	-1,84 (-3,79; 0,12)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne), waga punktu końcowego - krytyczna							

*nie odczytano danych z wykresu z publikacji *Stewart 2015a*, na których przedstawiono zmianę w grupie badanej i kontrolnej w porównaniu z wartością początkową, ponieważ dysponowano danymi o większej wiarygodności

3.9.1.3. Czas do pogorszenia jakości życia

Pogorszenie stanu ogólnego zdrowia i jakości życia o co najmniej 5 punktów następowało istotnie statystycznie później w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX (mediana wynosiła odpowiednio ok. 10 i 5 miesięcy). W przypadku czasu do pogorszenia stanu ogólnego zdrowia i jakości życia o co najmniej 10 punktów nie była możliwa ocena istotności statystycznej. Należy jednak zauważyć, że mediana dla tego punktu końcowego była dłuższa w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX i wynosiła odpowiednio ok. 16 i 12 miesięcy.

Tabela 10
Czas do pogorszenia jakości życia (GHS/QoL)

		KAR+LEN+DEX	LEN+DEX		IS
--	--	-------------	---------	--	----

		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas do pogorszenia jakości życia (GHS/QoL) ≥ 5 pkt							
<i>ASPIRE (Stewart 2015a)</i>	~30 mies.	10,15 (b/d)	365	4,76 (b/d)	348	0,80 (0,65; 0,98)	TAK
Czas do pogorszenia jakości życia (GHS/QoL) ≥ 10 pkt							
<i>ASPIRE (Stewart 2015a)</i>	~30 mies.	16,36 (b/d)	365	11,76 (b/d)	348	4,6 (b/d)*	b/d
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna							

*różnica median

3.9.2. Przeżycie całkowite

Mediana okresu obserwacji dla poszczególnych kategorii ocenianych w ramach przeżycia całkowitego została przyjęta na podstawie danych z publikacji *Stewart 2015* (średnia z mediany okresu obserwacji wynoszącej 32,3 mies. w grupie badanej oraz 31,5 mies. w grupie kontrolnej).

[Redacted text]

3.9.2.1. Czas przeżycia całkowitego

[Redacted text]


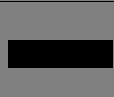








Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej około 32 miesiące częstość występowania zgonów ogółem była nieznacznie niższa w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX i wynosiła odpowiednio ok. 36% i 41%. Zgon z nieodnotowaną progresją obserwowano u 40 (10,1%) i 24 (6,1%) chorych, odpowiednio w grupie badanej i grupie kontrolnej. Spośród chorych, u których uzyskano odpowiedź, zgon z nieodnotowaną progresją

obserwowano u 30 (8,7%) i 13 (4,9%) chorych, odpowiednio w grupie badanej i grupie kontrolnej. W populacji ogółem, w obu grupach, nie została osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego (w grupie badanej nie został również osiągnięty dolny przedział ufności), przy czym zgodnie z przedziałami ufności parametru HR różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść KAR+LEN+DEX. Należy jednak mieć na uwadze, że w protokole do badania *ASPIRE* predefiniowano próg istotności statystycznej dla czasu przeżycia całkowitego na poziomie $p=0,01$ (jednostronny przedział ufności wynosił $p=0,0051$). Oznacza to, że zgodnie z predefiniowanym progiem istotności statystycznej różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W podgrupach chorych, u których wykonano w przeszłości przeszczepienie (w tym u chorych w czasie pierwszego nawrotu w czasie kwalifikacji do badania) nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Na podstawie nominalnych wartości przedziałów ufności parametru HR stwierdzono natomiast, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść KAR+LEN+DEX w podgrupie chorych z przeszczepieniem w przeszłości. Wyniki te należy jednak interpretować z ostrożnością, gdyż nie jest znany predefiniowany próg istotności statystycznej dla OS w podgrupach.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 11
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS, mediana	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			HR (95% CI)	IS
			n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia całkowitego										
<i>ASPIRE</i> (Stewart 2015, EMA 2015)	Ogółem	~32 mies.	143 (36,1)	n/o (n/o; n/o)	396	162 (40,9)	n/o (32,1; n/o)	396	0,79 (0,63; 0,99)	NIE* p=0,04
										
<i>ASPIRE</i> (Hari 2016)	ASCT*** w przeszłości	~32 mies.	65 (30,0)	n/o (n/o; n/o)	217	95 (41,5)	n/o (n/o; n/o)	229	0,61 (0,45; 0,84)	TAK p=0,0011**
	ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu		26 (29,5)	n/o (n/o; n/o)	88	32 (41,0)	n/o (n/o; n/o)	78	0,64 (0,38; 1,07)	NIE p=0,0422**
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne, dane od Zamawiającego), waga punktu końcowego - krytyczna										

*predefiniowany próg istotności statystycznej dla OS w populacji ogólnej wynosił p=0,01, natomiast p-wartość dla tego punktu końcowego wynosiła 0,04; w związku z tym, mimo przedziału ufności niezawierającego 1, p-wartość wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic; p-wartość podana w publikacji *Stewart 2015*

**wartość podana w publikacji *Hari 2016*, p-wartość w teście jednostronnym, istotność statystyczną określono na podstawie nominalnych wartości dla przedziału ufności parametru HR; wyniki te należy jednak interpretować z ostrożnością, ponieważ nie jest znany predefiniowany próg istotności statystycznej dla OS w podgrupach

***ang. *autologous stem cell transplantation* – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych

3.9.2.2. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Dwunasto i 24-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w populacji ogólnej było istotnie statystycznie wyższe w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX

W podgrupie chorych, u których wykonano w przeszłości przeszczepienie 12- i 24-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia, wnioskując na podstawie przedziałów ufności parametru RD, było wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Z kolei w podgrupie chorych, u których wykonano w przeszłości przeszczepienie oraz których jednocześnie kwalifikowano do badania w czasie pierwszego nawrotu w czasie kwalifikacji do badania 12- i 24-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia było porównywalne w grupie badanej i kontrolnej, wnioskując na podstawie przedziałów ufności parametru RD. Ocena istotności statystycznej nie jest jednak możliwa, ponieważ nie jest znany predefiniowany próg istotności statystycznej dla czasu przeżycia całkowitego w podgrupach.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 12
Prawdopodobieństwo czasu przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	Podgrupa		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)** [Prawdopodobieństwo (95% CI)]	N	n (%)** [Prawdopodobieństwo (95% CI)]	N			
12-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego									
<i>ASPIRE (Hari 2016)</i>	Ogółem		351 (88,6) [88,7 (85,1; 91,4)]	396	328 (82,8) [82,8 (78,7; 86,2)]	396	1,62 (1,08; 2,43)	0,06 (0,01; 0,11)	TAK p=0,0092
<i>ASPIRE (Hari 2016)</i>	ASCT	ASCT w przeszłości	197 (90,8) [90,6 (85,9; 93,9)]	217	195 (85,2) [85,1 (79,7; 89,2)]	229	1,72 (0,96; 3,09)	0,06 (-0,004; 0,12)	NIE p=0,0359
		ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie 1. nawrotu	80 (90,9) [90,8 (82,5; 95,3)]	88	71 (91,0) [90,7 (81,5; 95,5)]	78	0,99 (0,34; 2,86)	-0,001 (-0,09; 0,09)	NIE p=0,4893
24-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego									
<i>ASPIRE (Stewart 2015)</i>	Ogółem		290 (73,2) [73,3 (68,6; 77,5)]	396	257 (64,9) [65,0 (59,9; 69,5)]	396	1,48 (1,09; 2,00)	0,08 (0,02; 0,15)	TAK p=0,0046
<i>ASPIRE (Hari 2016)</i>	ASCT	ASCT w przeszłości	169 (77,9) [77,9 (71,7; 82,9)]	217	149 (65,1) [65,1 (58,3; 71,0)]	229	1,89 (1,24; 2,88)	0,13 (0,05; 0,21)	TAK p=0,0015
		ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie 1. nawrotu	66 (75,0) [74,5 (63,9; 82,4)]	88	51 (65,4) [64,7 (52,6; 74,4)]	78	1,59 (0,81; 3,11)	0,10 (-0,04; 0,24)	NIE p=0,0967
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne), waga punktu końcowego - krytyczna									

*wartość podana w publikacji *Hari 2016*, p-wartość w teście jednostronnym;

**liczba chorych została policzona na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego szacowanego metodą Kaplana-Meiera i została dopasowana możliwie najbardziej do wskazanego szacowanego prawdopodobieństwa; obliczenia zostały przeprowadzone w ramach próby potwierdzenia istotności statystycznej przedstawionej w badaniu i należy traktować je z ostrożnością, przy czym obliczenia analityków oraz ocena istotności statystycznej w populacji ogółem (tylko w tym przypadku ocena była możliwa) przedstawiona w badaniu są spójne

3.9.3. Progresja choroby

Mediana okresu obserwacji dla poszczególnych kategorii ocenianych w ramach przeżycia wolnego od progresji lub zgonu została przyjęta na podstawie danych z publikacji *EMA 2015* (średnia z mediany okresu obserwacji wynoszącej 31,4 mies. w grupie badanej oraz 30,1 mies. w grupie kontrolnej). Mediana okresu obserwacji dla czasu do progresji lub częstotści progresji również została przyjęta na podstawie danych z publikacji *EMA 2015* (średnia z mediany okresu obserwacji wynoszącej 30,6 mies. w grupie badanej oraz 29,3 mies. w grupie kontrolnej).

3.9.3.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (ocena ogółem)

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była istotnie statystycznie dłuższa w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX, niezależnie od przyjętej metody oceny (np. oceny według sponsora lub badacza), również w przypadku uwzględnienia rozpoczęcia kolejnej terapii nowotworowej jako zdarzenia zdefiniowanego jako PFS).

Ponadto przedstawiono wartość HR z przedziałami ufności wskazującymi na istotny statystycznie wynik (na korzyść grupy badanej) dla 18 mies. Wartość ta (HR=0,58) jest znacznie niższa niż wartości HR uzyskane dla mediany okresu obserwacji 30 mies., tj. od 0,65 do 0,72. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że leczenia KAR mogło trwać maksymalnie 18 miesięcy, w związku z czym wyniki uzyskiwane do tego momentu były korzystniejsze.

Dodatkowo należy wskazać, że w badaniu osiągnięto zakładaną liczbę progresji lub zgonów (tj. 526), które były wymagane, aby osiągnąć 90% moc statystyczną testu dla wykazania 25% redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu (tj. HR=0,75).

Nie jest znana dokładna granica istotności klinicznej dla PFS, natomiast autorzy badania *ASPIRE* uznali, że redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu na poziomie 31% była istotna klinicznie. Można zatem przyjąć, że w wyniki HR o wartości równej lub niższej 0,69 są istotne klinicznie. Ze względu na fakt, że nie jest znany dokładny próg istotności klinicznej, zbliżone wartości potencjalnie też mogą być istotne klinicznie. W związku z tym wyniki PFS, niezależnie od przyjętej metody oceny, były istotne klinicznie lub na granicy istotności klinicznej.

Progresja (bez uwzględnienia zgonu) występowała częściej u chorych leczonych LEN+DEX w porównaniu z chorymi otrzymującymi KAR+LEN+DEX, odpowiednio u 167 (42,2%) i 200 (50,5%).

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Badanie (publikacja)	Podgrupa/Ocena	OBS	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			HR (95% CI)	IS
			n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu										
<i>ASPIRE (Dimopoulos 2016)</i>	Ogółem	18 mies.	b/d	b/d	396	b/d	b/d	396	0,58 (0,46; 0,72)	TAK
<i>ASPIRE (Stewart 2015)</i>	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	207 (52,3)	26,3 (23,3; 30,5)	396	224 (56,6)	17,6 (15,0; 20,6)	396	0,69 (0,57; 0,83)	TAK
<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>	Ocena badacza		209 (52,8)	26,1 (23,2; 29,7)	396	240 (60,6)	16,6 (14,5; 19,4)	396	0,65 (0,54; 0,79)	TAK
	Ocena sponsora		215 (54,3)	25,8 (22,3; 29,6)	396	231 (58,3)	16,7 (14,5; 19,5)	396	0,71 (0,59; 0,85)	TAK
	Analiza niestratyfikowana		207 (52,3)	26,3 (23,3; 30,5)	396	224 (56,6)	17,6 (15,0; 20,6)	396	0,71 (0,59; 0,86)	TAK
	Analiza na podstawie danych cenzurowanych przedziałowo		207 (52,3)	25,9 (22,7; 30,3)	396	224 (56,6)	17,6 (14,8; 20,5)	396	0,72 (0,59; 0,87)	TAK
	Rozpoczęcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej poza protokołem badania (jako zdarzenie PFS)		241 (60,9)	23,3 (20,8; 26,2)	396	268 (67,7)	14,7 (12,4; 16,6)	396	0,68 (0,57; 0,81)	TAK
	Rozpoczęcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej poza protokołem badania (nieklasyfikowane jako zdarzenie PFS ani zdarzenie kwalifikujące do odciążenia danych)		212 (53,5)	26,3 (23,3; 30,5)	396	234 (59,1)	16,8 (14,9; 19,5)	396	0,68 (0,56; 0,82)	TAK
	Ocena na podstawie zaplanowanych dat oceny zamiast faktycznych dat oceny		207 (52,3)	26,0 (23,2; 30,5)	396	224 (56,6)	16,7 (14,8; 20,3)	396	0,69 (0,57; 0,83)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa/Ocena	OBS	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			HR (95% CI)	IS
			n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
	Analiza po dopasowaniu ryzyka błędu spowodowanego zakończeniem zbierania danych dla analizy śródkresowej		207 (52,3)	26,3 (23,3; 30,5)	396	224 (56,6)	17,6 (15,0; 20,6)	396	0,69 (0,57; 0,83)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne), waga punktu końcowego - krytyczna										

3.9.3.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (ocena w podgrupach)

W zdecydowanej większości podgrup odnotowano dłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX, a dodatkowo istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej odnotowano w następujących przypadkach:

- ⊗ niezależnie od płci (kobiety i mężczyźni);
- ⊗ wiek 18-64, 18-74 r.ż. oraz poniżej 70. r.ż.;
- ⊗ rasa biała oraz grupa etniczna inna niż latynoska;
- ⊗ pośrednie (lub nieznane) ryzyko cytogenetyczne;
- ⊗ stężenie beta-2-mikroglobuliny $\geq 2,5$ mg/l ;
- ⊗ Europa;
- ⊗ powierzchnia ciała $\leq 2,2$ m²;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG²² = 0;
- ⊗ niezależnie od stężenia hemoglobiny (< 105 g/l i ≥ 105 g/l);
- ⊗ niezależnie od całkowitej liczby neutrofilii (< $1,5 \cdot 10^9/l$ i $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$);
- ⊗ liczba płytek krwi $\geq 150 \cdot 10^9/l$;
- ⊗ skorygowane stężenie wapnia $\leq 11,5$ mg/dl;
- ⊗ klirens kreatyniny obliczony przez sponsora ≥ 80 ml/min;
- ⊗ nieobecna neuropatia obwodowa na początku badania;
- ⊗ III stopień zaawansowania choroby;
- ⊗ < 50% komórek plazmatycznych;
- ⊗ 1 lub ≥ 2 lub 3 wcześniejsze linie terapii;
- ⊗ przeszczepienie w przeszłości
- ⊗ wcześniejsza terapia bortezomibem;
- ⊗ brak wcześniejszej terapii lenalidomidem;
- ⊗ brak oporności na bortezomib, lenalidomid lub na bortezomib i terapię immunomodulującą;
- ⊗ niezależnie od oporności na terapię immunomodulującą.

²² ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

Należy podkreślić, że ocena istotności statystycznej w podgrupach powinna być interpretowana ze znaczną ostrożnością. Dodatkowo istotnym jest fakt, że brak istotnych statystycznie różnic między grupami z reguły odnotowano w grupach o niewielkiej liczebności. Przykładowo, w podgrupie chorych powyżej 75 roku życia mediana PFS w grupie leczonej KAR+LEN+DEX była wysoka i wynosiła ponad 30 miesięcy, a dodatkowo górny przedział ufności nie został jeszcze osiągnięty. Z kolei w grupie LEN+DEX wynosiła niespełna 17 miesięcy. Mimo tak znacznej rozbieżności w medianach PFS oraz mimo niskiej wartości HR (0,62) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Jak wcześniej wspomniano, najprawdopodobniej wynika to z niskiej liczebności grup (44 chorych w grupie badanej oraz 53 chorych w grupie kontrolnej).

Ze względu na fakt, że wnioskowanie o istotnych statystycznie różnicach między KAR+LEN+DEX a LEN+DEX jest ograniczone, należy przede wszystkim mieć na uwadze, że w populacji ogólnej dowiedziono, że dodanie KAR do schematu LEN+DEX istotnie statystycznie wydłuża PFS.

Nie jest znana dokładna granica istotności klinicznej dla PFS, natomiast autorzy badania *ASPIRE* uznali, że redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu na poziomie 31% była istotna klinicznie. Można zatem przyjąć, że w wyniki HR o wartości równej lub niższej 0,69 są istotne klinicznie. Ze względu na fakt, że nie jest znany dokładny próg istotności klinicznej, zbliżone wartości potencjalnie też mogą być istotne klinicznie. W związku z tym wyniki PFS, w większości podgrup, były istotne klinicznie lub na granicy istotności klinicznej.

Zgodnie z danymi z *EMA 2015* progresja lub zgon wystąpiła u 171 (49,6%) i 138 (52,3%) chorych, u których uzyskano odpowiedź, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Wśród chorych, u których uzyskano kontrolę choroby odsetki te kształtowały się na podobnym poziomie, odpowiednio 188 (51,2%) i 194 (56,2%). Progresja nastąpiła u 141 (40,9%) i 125 (47,3%) chorych, u których uzyskano odpowiedź, odpowiednio w grupie badanej.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (ocena w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			HR (95% CI)	IS	
				n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu – analiza w podgrupach (ocena niezależnej komisji)												
ASPIRE (Stewart 2015, EMA 2015)	Płeć	Kobiety	~31 mies.	90 (49,7)	26,2 (23,1; 35,3)	181	89 (54,3)	17,7 (14,0; 25,0)	164	0,68 (0,51; 0,92)	TAK	
		Mężczyźni		117 (54,4)	26,8 (20,8; 31,4)	215	135 (58,2)	16,7 (14,0; 20,7)	232	0,74 (0,58; 0,95)	TAK	
	Wiek [lata]	18-64		105 (49,8)	29,7 (24,1; 35,3)	211	111 (59,0)	16,1 (11,9; 19,4)	188	0,60 (0,46; 0,79)	TAK	
		≥ 65		102 (55,1)	24,2 (20,8; 29,6)	185	113 (54,3)	18,5 (15,6; 24,9)	208	0,85 (0,65; 1,11)	NIE	
ASPIRE (EMA 2015)		18-74		185 (52,4)	26,2 (23,2; 30,5)	353	193 (56,3)	17,6 (14,9; 21,5)	343	0,73 (0,59; 0,89)	TAK	
		ASPIRE (Palumbo 2015)		< 70	b/d	28,6 (24,1; 32,3)	293	b/d	17,6 (14,5; 22,2)	281	0,67 (0,53; 0,84)	TAK
				≥ 70	b/d	23,8 (18,3; 29,6)	103	b/d	16,0 (14,0; 21,3)	115	0,74 (0,51; 1,07)	NIE
				≥ 75	22 (51,2)	30,3 (18,0; n/o)	43	31 (58,5)	16,6 (10,3; 22,0)	53	0,62 (0,36; 1,08)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)	Rasa	Biała		198 (52,5)	26,3 (23,2; 30,5)	377	213 (56,5)	16,8 (14,8; 21,3)	377	0,72 (0,59; 0,87)	TAK	
		Czarna		7 (58,3)	23,1 (1,9; n/o)	12	6 (54,5)	18,0 (6,8; n/o)	11	0,67 (0,22; 2,01)	NIE	
		Inna	2 (28,6)	n/o (6,5; n/o)	7	5 (62,5)	19,5 (1,9; n/o)	8	0,33 (0,06; 1,76)	NIE		

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			HR (95% CI)	IS
				n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
	Grupa etniczna	Latynoska		14 (70,0)	26,3 (9,3; 31,0)	20	5 (35,7)	n/o (10,3; n/o)	14	1,58 (0,56; 4,44)	NIE
		Inna niż latynoska		193 (51,3)	26,4 (23,3; 31,4)	376	219 (57,5)	16,7 (14,8; 19,5)	381	0,68 (0,56; 0,83)	TAK
ASPIRE (Stewart 2015, EMA 2015)	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania	Duże		31 (64,6)	23,1 (12,5; 24,2)	48	32 (61,5)	13,9 (9,5; 16,7)	52	0,70 (0,43; 1,16)	NIE
		Pośrednie		68 (46,3)	29,6 (24,1; n/o)	147	94 (55,3)	19,5 (14,8; 26,0)	170	0,66 (0,48; 0,90)	TAK
		Nieznane		108 (53,7)	28,4 (22,1; 32,3)	201	98 (56,3)	17,6 (14,0; 22,2)	174	0,74 (0,56; 0,98)	TAK
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania	Duże (jedynie translokacja 4;14)		b/d	23,1 (b/d)	30	b/d	16,7 (b/d)	25	6,4 (b/d)**	b/d
		Duże (jedynie delecja 17p w ≥ 60% komórek plazmatycznych)		b/d	24,5 (b/d)	13	b/d	11,1 (b/d)	13	13,4 (b/d)**	b/d
	Liczba wcześniejszych terapii u chorych z dużym ryzykiem cytogenetycznym na początku badania	1		b/d	24,1 (b/d)	23	b/d	14,0 (b/d)	18	10,1 (b/d)**	b/d
		≥ 2		b/d	22,2 (b/d)	25	b/d	12,0 (b/d)	34	10,2 (b/d)**	b/d
	Liczba wcześniejszych terapii u chorych z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym na początku badania	1		b/d	29,6 (b/d)	70	b/d	17,7 (b/d)	72	11,9 (b/d)**	b/d
		≥ 2		b/d	31,4 (b/d)	77	b/d	19,5 (b/d)	98	11,9 (b/d)**	b/d

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			HR (95% CI)	IS	
				n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
	Duże ryzyko cytogenetyczne +/- wcześniejsza terapia bortezomibem	+ wcześniejsza terapia bortezomibem		b/d	22,2 (b/d)	39	b/d	9,5 (b/d)	35	12,7 (b/d)**	b/d	
		- wcześniejsza terapia bortezomibem		b/d	23,2 (b/d)	9	b/d	17,6 (b/d)	17	5,6 (b/d)**	b/d	
	Pośrednie ryzyko cytogenetyczne +/- wcześniejsza terapia bortezomibem	+ wcześniejsza terapia bortezomibem		b/d	25,9 (b/d)	90	b/d	19,5 (b/d)	105	6,4 (b/d)**	b/d	
		- wcześniejsza terapia bortezomibem		b/d	33,5 (b/d)	57	b/d	19,8 (b/d)	65	13,7 (b/d)**	b/d	
	Duże ryzyko cytogenetyczne +/- wcześniejsza terapia lenalidomidem	+ wcześniejsza terapia lenalidomidem		b/d	24,1 (b/d)	13	b/d	9,7 (b/d)	12	14,4 (b/d)**	b/d	
		- wcześniejsza terapia lenalidomidem		b/d	22,2 (b/d)	35	b/d	15,9 (b/d)	40	6,3 (b/d)**	b/d	
	Pośrednie ryzyko cytogenetyczne +/- wcześniejsza terapia lenalidomidem	+ wcześniejsza terapia lenalidomidem		b/d	21,3 (b/d)	28	b/d	16,0 (b/d)	35	5,3 (b/d)**	b/d	
		- wcześniejsza terapia lenalidomidem		b/d	29,6 (b/d)	119	b/d	19,5 (b/d)	135	10,1 (b/d)**	b/d	
	ASPIRE (Stewart 2015, EMA 2015)	Stężenie beta-2-mikroglobuliny [mg/l]		< 2,5	25 (36,8)	n/o (24,4; n/o)	68	32 (45,1)	32,0 (16,1; n/o)	71	0,60 (0,36; 1,02)	NIE
				≥ 2,5	178 (54,9)	25,8 (21,4; 29,3)	324	192 (60,2)	15,9 (13,9; 18,5)	319	0,71 (0,58; 0,87)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			HR (95% CI)	IS
				n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
ASPIRE (EMA 2015)	Region geograficzny	Europa		163 (54,0)	26,3 (23,1; 30,5)	302	170 (59,0)	16,6 (14,0; 20,9)	288	0,70 (0,56; 0,86)	TAK
		Ameryka Północna		39 (46,4)	29,3 (19,4; n/o)	84	41 (47,1)	19,8 (16,1; 32,6)	87	0,88 (0,57; 1,37)	NIE
		Pozostałe regiony		5 (50,0)	31,4 (0,4; n/o)	10	13 (61,9)	13,9 (6,6; 21,9)	21	0,39 (0,13; 1,13)	NIE
	Powierzchnia ciała [m ²]	≤ 2,2		190 (52,1)	26,2 (23,2; 30,5)	365	191 (55,8)	17,8 (15,6; 21,9)	342	0,74 (0,60; 0,90)	TAK
		> 2,2		16 (53,3)	29,7 (19,6; n/o)	30	29 (59,2)	12,9 (9,3; 22,1)	49	0,56 (0,30; 1,04)	NIE
	Stan sprawności w skali ECOG	0		83 (50,3)	28,7 (23,3; 34,2)	165	98 (56,0)	17,6 (14,9; 23,6)	175	0,67 (0,50; 0,90)	TAK
		1		101 (52,9)	26,2 (22,1; 31,4)	191	102 (54,8)	18,0 (14,0; 22,2)	186	0,76 (0,58; 1,01)	NIE
		2		23 (57,5)	20,6 (16,6; 30,3)	40	24 (68,6)	7,5 (2,3; 21,3)	35	0,63 (0,36; 1,13)	NIE
	Stężenie hemoglobiny [g/l]	< 105		85 (63,9)	18,5 (15,4; 24,2)	133	92 (64,8)	13,0 (8,5; 17,6)	142	0,73 (0,54; 0,98)	TAK
		≥ 105		122 (46,4)	31,4 (26,1; n/o)	263	132 (52,0)	21,5 (16,6; 27,7)	254	0,70 (0,55; 0,90)	TAK
	Całkowita liczba neutrofili [10 ⁹ /l]	< 1,5		20 (55,6)	22,8 (15,2; n/o)	36	22 (59,5)	14,9 (7,2; 21,7)	37	0,50 (0,27; 0,92)	TAK
		≥ 1,5		185 (51,7)	28,4 (24,1; 31,4)	358	201 (56,1)	17,7 (15,0; 21,5)	358	0,73 (0,60; 0,90)	TAK
	Liczba płytek krwi [10 ⁹ /l]	< 150		80 (66,1)	18,5 (15,2; 23,2)	121	66 (63,5)	12,9 (8,3; 17,6)	104	0,72 (0,52; 1,00)	NIE

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			HR (95% CI)	IS	
				n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
	Skorygowane stężenie wapnia [mg/dl]	≥ 150		127 (46,2)	31,4 (26,0; n/o)	275	158 (54,1)	19,4 (15,8; 25,0)	292	0,67 (0,53; 0,84)	TAK	
		≤ 11,5		195 (51,2)	27,1 (24,1; 31,4)	381	213 (55,9)	17,6 (15,0; 21,3)	381	0,70 (0,58; 0,85)	TAK	
		> 11,5		6 (85,7)	12,3 (1,0; 31,6)	7	8 (72,7)	5,7 (2,0; n/o)	11	1,20 (0,42; 3,47)	NIE	
	Klirens kreatyniny obliczony przez sponsora [ml/min]	30-< 50		12 (48,0)	27,1 (17,8; n/o)	25	20 (64,5)	16,6 (9,6; 28,9)	31	0,58 (0,28; 1,19)	NIE	
		50-< 80		99 (57,9)	23,2 (18,3; 29,3)	171	88 (57,5)	16,6 (12,5; 20,9)	153	0,81 (0,61; 1,08)	NIE	
		≥ 80		95 (47,7)	31,4 (24,4; n/o)	199	114 (55,6)	18,0 (14,6; 23,2)	205	0,64 (0,49; 0,84)	TAK	
	ASPIRE (Stewart 2015, EMA 2015)	Neuropatia obwodowa na początku badania	Nie		124 (49,2)	31,0 (25,9; 34,2)	252	150 (57,9)	16,8 (14,2; 21,5)	259	0,61 (0,48; 0,77)	TAK
			Tak		83 (57,6)	23,2 (18,0; 25,9)	144	74 (54,0)	17,6 (13,9; 26,0)	137	0,95 (0,69; 1,30)	NIE
	1. stopień			70 (61,4)	21,3 (15,8; 25,9)	114	57 (53,8)	16,7 (12,4; 26,0)	106	1,01 (0,71; 1,43)	NIE	
	≥ 2. stopień			12 (54,5)	24,2 (19,6; n/o)	22	14 (58,3)	14,8 (7,4; n/o)	24	0,70 (0,32; 1,51)	NIE	
ASPIRE (EMA 2015)	Stopień zaawansowania choroby	I		29 (45,3)	28,6 (19,6; n/o)	64	34 (45,9)	28,9 (14,5; n/o)	74	0,80 (0,49; 1,31)	NIE	
		II		55 (55,6)	24,9 (18,0; 31,4)	99	56 (59,6)	17,6 (11,3; 22,2)	94	0,73 (0,50; 1,06)	NIE	
		III		99 (53,5)	28,7 (23,1; 32,3)	185	96 (59,6)	15,0 (12,4; 18,0)	161	0,64 (0,48; 0,84)	TAK	

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			HR (95% CI)	IS	
				n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
	Komórki plazmatyczne	IV		24 (50,0)	24,4 (17,6; 38,9)	48	38 (56,7)	18,9 (12,9; 24,3)	67	0,75 (0,45; 1,26)	NIE	
		< 50%		146 (49,5)	28,7 (24,2; 32,8)	295	158 (54,9)	19,4 (15,8; 24,2)	288	0,70 (0,56; 0,88)	TAK	
		≥ 50%		48 (58,5)	21,3 (16,0; 31,6)	82	54 (62,8)	14,8 (10,2; 17,7)	86	0,72 (0,48; 1,06)	NIE	
		Nie oceniono		13 (68,4)	17,7 (8,5; n/o)	19	12 (54,5)	11,3 (5,7; n/o)	22	0,82 (0,37; 1,82)	NIE	
	Liczba wcześniejszych terapii	1		91 (49,5)	29,6 (23,2; 33,5)	184	88 (56,1)	17,6 (15,0; 22,2)	157	0,71 (0,53; 0,96)	TAK	
		2		65 (54,2)	26,2 (21,9; 32,3)	120	78 (56,1)	18,5 (14,0; 25,0)	139	0,75 (0,54; 1,04)	NIE	
		≥ 2		b/d	25,8 (22,2; 31,0)	212	b/d	16,7 (13,9; 22,0)	239	0,69 (b/d)	TAK* p=0,017	
	ASPIRE (EMA 2015)	Przeszczerpienie w przeszłości		3	51 (55,4)	24,1 (19,6; 32,6)	92	58 (58,0)	14,8 (10,0; 22,1)	100	0,68 (0,47; 0,995)	TAK
				Nie	92 (51,4)	26,4 (20,5; 31,4)	179	97 (58,1)	16,6 (13,9; 21,7)	167	0,76 (0,57; 1,01)	NIE
				Tak	115 (53,0)	26,3 (23,1; 32,3)	217	127 (55,5)	17,8 (14,5; 22,2)	229	0,68 (0,53; 0,87)	TAK
ASPIRE (Hari 2016)	ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu		b/d	29,7 (b/d)	88	b/d	17,8 (b/d)	78	0,70 (0,46; 1,07)	NIE		
ASPIRE (Stewart)	Wcześniejsza terapia bortezomibem	Nie	64 (47,4)	30,3 (25,3; n/o)	135	72 (52,9)	18,2 (15,3; 26,0)	136	0,73 (0,52; 1,02)	NIE		

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			HR (95% CI)	IS
				n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
2015, EMA 2015)	Tak			143 (54,8)	24,4 (21,9; 29,6)	261	152 (58,5)	16,6 (12,5; 20,9)	260	0,70 (0,56; 0,88)	TAK
		Wcześniejsza terapia lenalidomidem	Nie	161 (50,8)	28,7 (24,9; 32,3)	317	183 (57,5)	17,7 (15,8; 21,5)	318	0,69 (0,55; 0,85)	TAK
	Tak		46 (58,2)	19,4 (15,0; 31,0)	79	41 (52,6)	13,9 (9,7; 27,9)	78	0,80 (0,52; 1,22)	NIE	
	Choroba oporna na bortezomib	Nie	172 (51,2)	28,6 (24,1; 31,6)	336	193 (57,1)	16,8 (14,9; 20,9)	338	0,70 (0,57; 0,86)	TAK	
		Tak	35 (58,3)	22,3 (16,7; 29,3)	60	31 (53,4)	19,4 (8,8; 30,5)	58	0,80 (0,49; 1,30)	NIE	
	ASPIRE (EMA 2015)	Choroba oporna na lenalidomid	Nie	186 (50,7)	28,6 (24,1; 31,6)	367	207 (56,3)	17,8 (15,8; 21,9)	368	0,70 (0,58; 0,86)	TAK
Tak			21 (72,4)	11,3 (7,0; 21,4)	29	17 (60,7)	9,0 (4,0; 10,3)	28	0,64 (0,33; 1,22)	NIE	
ASPIRE (Stewart 2015, EMA 2015)	Choroba oporna na terapię immunomodulującą	Nie	148 (47,6)	29,6 (25,3; 34,2)	311	164 (53,2)	19,5 (16,6; 24,3)	308	0,72 (0,58; 0,90)	TAK	
		Tak	59 (69,4)	20,8 (14,8; 25,8)	85	60 (68,2)	11,1 (8,8; 14,8)	88	0,64 (0,44; 0,91)	TAK	
	Choroba oporna na bortezomib i terapię immunomodulującą	Nie	190 (51,1)	28,7 (24,2; 31,4)	372	208 (56,4)	17,6 (15,0; 21,3)	369	0,70 (0,57; 0,85)	TAK	
		Tak	17 (70,8)	14,9 (9,3; 23,8)	24	16 (59,3)	9,3 (5,8; 22,1)	27	0,89 (0,45; 1,77)	NIE	
	ASPIRE (EMA 2015)	Choroba oporna na lenalidomid i deksametazon w tym samym schemacie	Nie	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Tak			16 (76,2)	10,3 (6,5; 14,9)	21	15 (68,2)	8,8 (4,0; 9,7)	22	0,60 (0,28; 1,32)	NIE	

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS, mediana	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			HR (95% CI)	IS
			n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
ASPIRE (Ludwig 2016)	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od rozpoczęcia wcześniejszej linii leczenia)		49 (56,3)	24,1 (b/d)	87	45 (62,5)	12,5 (b/d)	72	0,75 (0,50; 1,13)	NIE
	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od pierwszego przeszczepienia)		34 (70,8)	17,3 (b/d)	48	32 (65,3)	11,1 (b/d)	49	0,87 (0,54; 1,41)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne), waga punktu końcowego - krytyczna										

*wartość podana w publikacji *Dimopoulos 2015*, p-wartość w teście jednostronnym

**różnica median

3.9.3.3. Czas do wystąpienia progresji choroby

Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby w KAR+LEN+DEX wynosiła ponad 31 miesięcy i była istotnie statystycznie dłuższa niż w grupie LEN+DEX.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 15
Czas do wystąpienia progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas do wystąpienia progresji choroby							
<i>ASPIRE (Stewart 2015, EMA 2015)</i>	~30 mies.	31,4 (26,4; n/o)	396	19,4 (16,6; 23,2)	396	0,62 (0,50; 0,76)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego - krytyczna							

3.9.3.4. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu było wyższe w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX po 12, 18, 24 i 36 miesiącach. Po 12 miesiącach prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu wynosiło niemal 77% w grupie KAR+LEN+DEX, natomiast w grupie LEN+DEX wynosiło ono niecałe 63%. Różnice między grupami obserwowano aż do 36. miesiąca, w którym prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu było na poziomie ok. 37% i 31% odpowiednio w grupie KAR+LEN+DEX i LEN+DEX.

Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy KAR+LEN+DEX w przypadku 12., 18. i 24. miesiąca, natomiast wynik w 36. miesiącu był na granicy istotności statystycznej.

Tabela 16
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu

Badanie (publikacja)	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)* [Prawdopodobieństwo (95% CI)]	N	n (%)* [Prawdopodobieństwo (95% CI)]	N			
12-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu							
<i>ASPIRE</i> (EMA 2015)	304 (76,8) [76,8 (72,2; 80,7)]	396	248 (62,6) [62,5 (57,2; 67,3)]	396	1,97 (1,45; 2,69)	0,14 (0,08; 0,20)	TAK
18-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu							
<i>ASPIRE</i> (EMA 2015)	255 (64,4) [64,4 (59,3; 69,1)]	396	190 (48,0) [47,9 (42,5; 53,1)]	396	1,96 (1,47; 2,61)	0,16 (0,10; 0,23)	TAK
24-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu							
<i>ASPIRE</i> (EMA 2015)	217 (54,8) [54,9 (49,6; 59,9)]	396	158 (39,9) [40,0 (34,7; 45,3)]	396	1,83 (1,38; 2,42)	0,15 (0,08; 0,22)	TAK
36-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu							
<i>ASPIRE</i> (EMA 2015)	145 (36,6) [36,7 (30,5; 43,0)]	396	122 (30,8) [30,7 (24,8; 36,8)]	396	1,30 (0,97; 1,74)	0,06 (-0,01; 0,12)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego - krytyczna							

*liczba chorych została policzona na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego szacowanego metodą Kaplana-Meiera i została dopasowana możliwie najbardziej do wskazanego szacowanego prawdopodobieństwa; obliczenia zostały przeprowadzone w ramach próby oceny istotności statystycznej i należy traktować je z ostrożnością

3.9.4. Odpowiedź na leczenie

Mediana okresu obserwacji (lub najdłuższy okres obserwacji) dla poszczególnych kategorii ocenianych w ramach odpowiedzi na leczenie została przyjęta na podstawie danych z NCT01080391.

3.9.4.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ocena ogółem)

Odpowiedź była oceniana przez niezależną komisję, badacza lub sponsora.

Kontrolę choroby uzyskało ok. 92-94% chorych w grupie KAR+LEN+DEX, natomiast w grupie LEN+DEX ok. 87-89%. Według oceny niezależnej komisji i badacza różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Całkowity odsetek odpowiedzi był istotnie statystycznie wyższy w grupie badanej (ok. 87-89%) niż w grupie kontrolnej (ok. 67-70%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść KAR+LEN+DEX w przypadku każdej z wykonanych ocen.

Również w przypadku rygorystycznej odpowiedzi całkowitej oraz odpowiedzi całkowitej odnotowano istotną statystycznie przewagę KAR+LEN+DEX nad LEN+DEX. Rygorystyczną odpowiedź całkowitą uzyskało ok. 11-17% chorych w grupie KAR+LEN+DEX oraz ok. 3-6% w grupie LEN+DEX, natomiast odpowiedź całkowitą ok. 15-23% oraz 4-8% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Różnica między grupami była znamienne statystycznie w przypadku każdej z wykonanych ocen.

Odsetek korzyści klinicznych wynosił ok. 91% w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX, w której wyniósł on 75-76%. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść KAR+LEN+DEX w przypadku każdej z wykonanych ocen.

Odsetek chorych z odpowiedzią co najmniej całkowitą był istotnie statystycznie wyższy w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX już w 3. miesiącu leczenia, a znamienne statystycznie przewaga grupy badanej utrzymała się do ostatniego punktu pomiaru (tj. 30. miesiąc). Ogółem w czasie badania co najmniej odpowiedź całkowitą uzyskało ok. 32% chorych w grupie KAR+LEN+DEX i 9% w grupie LEN+DEX. Różnica między grupami była istotna statystycznie w przypadku każdej z wykonanych ocen.

Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (ok. 70% chorych) niż w grupie kontrolnej (ok. 40% chorych) w przypadku każdej z wykonanych ocen. Bardzo dobrą odpowiedź częściową odnotowano u ok. 28-38% chorych w grupie KAR+LEN+DEX oraz ok. 26-31% chorych w grupie LEN+DEX, a istotną statystycznie różnicę między grupami uzyskano w ocenie niezależnej komisji i sponsora.

Odpowiedź częściowa, minimalna oraz choroba stabilna występowała istotnie statystycznie częściej w przypadku każdej z wykonanych ocen w grupie LEN+DEX niż w grupie KAR+LEN+DEX. Oznacza to, że niepełna odpowiedź lub choroba stabilna występuje znamienne statystycznie częściej w grupie kontrolnej, co jednocześnie przekłada się na istotnie statystyczny niższy odsetek uzyskiwanej odpowiedzi całkowitej czy bardzo dobrej.

Progresja choroby oceniana w ramach najlepszej uzyskanej odpowiedzi występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX jedynie w przypadku oceny badacza. W ocenie niezależnej komisji i ocenie sponsora progresja choroby występowała u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach. Z kolei choroba stabilna i progresja choroby rozpatrywana łącznie przez niezależną komisję występowała istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	Ocena	OBS	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Kontrola choroby									
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	367 (92,7)	396	345 (87,1)	396	1,87 (1,16; 3,02)	0,06 (0,01; 0,10)	TAK
	Ocena badacza		373 (94,2)	396	353 (89,1)	396	1,98 (1,17; 3,35)	0,05 (0,01; 0,09)	TAK
	Ocena sponsora		363 (91,7)	396	349 (88,1)	396	1,48 (0,93; 2,37)	0,04 (-0,01; 0,08)	NIE
Całkowity odsetek odpowiedzi									
ASPIRE (Stewart 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	345 (87,1)	396	264 (66,7)	396	3,38 (2,36; 4,85)	0,20 (0,15; 0,26)	TAK
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena badacza		353 (89,1)	396	277 (69,9)	396	3,53 (2,41; 5,17)	0,19 (0,14; 0,25)	TAK
	Ocena sponsora		347 (87,6)	396	270 (68,2)	396	3,30 (2,29; 4,77)	0,19 (0,14; 0,25)	TAK
Rygorystyczna odpowiedź całkowita									
ASPIRE (Stewart 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	56 (14,1)	396	17 (4,3)	396	3,67 (2,09; 6,44)	0,10 (0,06; 0,14)	TAK
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena badacza		67 (16,9)	396	25 (6,3)	396	3,02 (1,86; 4,90)	0,11 (0,06; 0,15)	TAK
	Ocena sponsora		42 (10,6)	396	13 (3,3)	396	3,50 (1,85; 6,62)	0,07 (0,04; 0,11)	TAK
Odsetek korzyści klinicznych									
ASPIRE (Stewart 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	360 (90,9)	396	302 (76,3)	396	3,11 (2,06; 4,71)	0,15 (0,10; 0,20)	TAK
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena badacza		362 (91,4)	396	298 (75,3)	396	3,50 (2,30; 5,32)	0,16 (0,11; 0,21)	TAK
Co najmniej odpowiedź całkowita									

Badanie (publikacja)	Ocena	OBS	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (Dimopoulos 2016)	Populacja, w której oceniano bezpieczeństwo (kryteria odpowiedzi wg International Myeloma Working Group)	3 mies.	12 (3,1)	392	3 (0,8)	389	4,06 (1,14; 14,51)	0,02 (0,004; 0,04)	TAK
		6 mies.	53 (13,5)	392	12 (3,1)	389	4,91 (2,58; 9,35)	0,10 (0,07; 0,14)	TAK
		9 mies.	82 (20,9)	392	19 (4,9)	389	5,15 (3,06; 8,68)	0,16 (0,11; 0,21)	TAK
		12 mies.	95 (24,2)	392	26 (6,7)	389	4,47 (2,82; 7,07)	0,18 (0,13; 0,22)	TAK
		15 mies.	107 (27,3)	392	28 (7,2)	389	4,84 (3,10; 7,55)	0,20 (0,15; 0,25)	TAK
		18 mies.	112 (28,6)	392	30 (7,7)	389	4,79 (3,11; 7,37)	0,21 (0,16; 0,26)	TAK
		21 mies.	116 (29,6)	392	32 (8,2)	389	4,69 (3,08; 7,15)	0,21 (0,16; 0,27)	TAK
		24 mies.	120 (30,6)	392	35 (9,0)	389	4,46 (2,97; 6,71)	0,22 (0,16; 0,27)	TAK
		27 mies.	122 (31,1)	392	36 (9,3)	389	4,43 (2,96; 6,64)	0,22 (0,16; 0,27)	TAK
30 mies.	125 (31,9)	392	36 (9,3)	389	4,59 (3,07; 6,87)	0,23 (0,17; 0,28)	TAK		
ASPIRE (Stewart 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	126 (31,8)	396	37 (9,3)	396	4,53 (3,04; 6,75)	0,22 (0,17; 0,28)	TAK
Odpowiedź całkowita									
ASPIRE (Stewart 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	70 (17,7)	396	20 (5,1)	396	4,04 (2,40; 6,78)	0,13 (0,08; 0,17)	TAK
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena badacza		91 (23,0)	396	31 (7,8)	396	3,51 (2,27; 5,43)	0,15 (0,10; 0,20)	TAK
	Ocena sponsora		61 (15,4)	396	16 (4,0)	396	4,32 (2,45; 7,65)	0,11 (0,07; 0,15)	TAK
Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa									
ASPIRE (Stewart 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	277 (69,9)	396	160 (40,4)	396	3,43 (2,56; 4,61)	0,30 (0,23; 0,36)	TAK
Bardzo dobra odpowiedź częściowa									
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	151 (38,1)	396	123 (31,1)	396	1,37 (1,02; 1,84)	0,07 (0,005; 0,14)	TAK
	Ocena badacza		109 (27,5)	396	104 (26,3)	396	1,07 (0,78; 1,46)	0,01 (-0,05; 0,07)	NIE

Badanie (publikacja)	Ocena	OBS	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	Ocena sponsora		148 (37,4)	396	108 (27,3)	396	1,59 (1,18; 2,15)	0,10 (0,04; 0,17)	TAK
Odpowiedź częściowa									
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	68 (17,2)	396	104 (26,3)	396	0,58 (0,41; 0,82)	-0,09 (-0,15; -0,03)	TAK
	Ocena badacza		86 (21,7)	396	117 (29,5)	396	0,66 (0,48; 0,91)	-0,08 (-0,14; -0,02)	TAK
	Ocena sponsora		96 (24,2)	396	133 (33,6)	396	0,63 (0,46; 0,86)	-0,09 (-0,16; -0,03)	TAK
Odpowiedź minimalna									
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	15 (3,8)	396	38 (9,6)	396	0,37 (0,20; 0,69)	-0,06 (-0,09; -0,02)	TAK
	Ocena badacza		9 (2,3)	396	21 (5,3)	396	0,42 (0,19; 0,92)	-0,03 (-0,06; -0,004)	TAK
	Ocena sponsora		9 (2,3)	396	26 (6,6)	396	0,33 (0,15; 0,72)	-0,04 (-0,07; -0,01)	TAK
Choroba stabilna									
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	7 (1,8)	396	43 (10,9)	396	0,15 (0,07; 0,33)	-0,09 (-0,12; -0,06)	TAK
	Ocena badacza		11 (2,8)	396	55 (13,9)	396	0,18 (0,09; 0,34)	-0,11 (-0,15; -0,07)	TAK
	Ocena sponsora		7 (1,8)	396	53 (13,4)	396	0,12 (0,05; 0,26)	-0,12 (-0,15; -0,08)	TAK
Progresja choroby									
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	7 (1,8)	396	16 (4,0)	396	0,43 (0,17; 1,05)	-0,02 (-0,05; 0,0006)	NIE
	Ocena badacza		8 (2,0)	396	22 (5,6)	396	0,35 (0,15; 0,80)	-0,04 (-0,06; -0,01)	TAK
	Ocena sponsora		16 (4,0)	396	25 (6,3)	396	0,62 (0,33; 1,19)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
Choroba stabilna lub progresja choroby									
ASPIRE (Stewart 2015)	Ocena niezależnej komisji	Mediana ~31 mies.	14 (3,5)	396	59 (14,9)	396	0,21 (0,11; 0,38)	-0,11 (-0,15; -0,07)	TAK

Badanie (publikacja)	Ocena	OBS	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.9.4.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ocena w podgrupach)

W zdecydowanej większości podgrup odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść KAR+LEN+DEX w częstości występowania całkowitego odsetka odpowiedzi, rygorystycznej odpowiedzi całkowitej, co najmniej odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi całkowitej oraz bardzo dobrej odpowiedzi częściowej.

Najwyższy odsetek odpowiedzi całkowitej ($\geq 90\%$) odnotowano u chorych powyżej 70 r.ż., u chorych po przeszczepieniu, u chorych z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym oraz u chorych po co najmniej 2 liniach leczenia z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (w ocenie sponsora).

Najwyższy odsetek co najmniej odpowiedzi całkowitej najczęściej ($\geq 35\%$) odnotowano u chorych powyżej 70. r.ż. oraz u chorych z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. Rygorystyczna odpowiedź całkowita najczęściej ($\geq 15\%$) występowała u chorych powyżej 70. r.ż. , u chorych po co najmniej 2 liniach leczenia oraz u chorych z pośrednim lub dużym ryzykiem cytogenetycznym.

Odpowiedź całkowitą odnotowano u najwyższego odsetka ($\geq 20\%$) u chorych powyżej 70. r.ż., po 1 linii leczenia oraz u chorych z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. Bardzo dobra odpowiedź częściowa najczęściej występowała najczęściej u chorych po przeszczepieniu oraz u chorych po przeszczepieniu i jednoczesną kwalifikacją do badania w czasie pierwszego nawrotu (ponad 70%).

Odpowiedź częściowa, odpowiedź minimalna oraz choroba stabilna występowała u niższego odsetka chorych w podgrupach leczonych KAR+LEN+DEX niż w podgrupach leczonych LEN+DEX. Oznacza to, że niepełna odpowiedź lub choroba stabilna występuje znamienne statystycznie częściej w grupie kontrolnej, co jednocześnie przekłada się na istotnie statystyczny niższy odsetek uzyskiwanej odpowiedzi całkowitej czy bardzo dobrej. Progresa choroby występowała ze zbliżoną częstością u chorych leczonych KAR+LEN+DEX oraz LEN+DEX (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 18
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ocena w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Całkowity odsetek odpowiedzi											
<i>ASPIRE (Palumbo 2015)</i>	Wiek [lata]	< 70	~31 mies.	252 (86,0)	293	188 (66,9)	281	3,04 (2,01; 4,60)	0,19 (0,12; 0,26)	TAK	
		≥ 70		93 (90,3)	103	76 (66,1)	115	4,77 (2,24; 10,18)	0,24 (0,14; 0,35)	TAK	
<i>ASPIRE (Dimopoulos 2015)</i>	Liczba wcześniejszych terapii (ocena niezależnej komisji)	1		160 (87,0)	184	110 (70,1)	157	2,85 (1,65; 4,93)	0,17 (0,08; 0,26)	TAK	
		≥ 2		185 (87,3)	212	154 (64,4)	239	3,78 (2,33; 6,13)	0,23 (0,15; 0,30)	TAK	
<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>	Wcześniejsza terapia bortezomibem (ocena niezależnej komisji)	Nie		120 (88,9)	135	99 (72,8)	136	2,99 (1,55; 5,76)	0,16 (0,07; 0,25)	TAK	
		Tak		225 (86,2)	261	165 (63,5)	260	3,60 (2,33; 5,55)	0,23 (0,16; 0,30)	TAK	
	Wcześniejsza terapia lenalidomidem (ocena niezależnej komisji)	Nie		281 (88,6)	317	225 (70,8)	318	3,23 (2,11; 4,92)	0,18 (0,12; 0,24)	TAK	
		Tak		64 (81,0)	79	39 (50,0)	78	4,27 (2,08; 8,73)	0,31 (0,17; 0,45)	TAK	
	Choroba oporna na bortezomib (ocena niezależnej komisji)	Nie		297 (88,4)	336	229 (67,8)	338	3,62 (2,42; 5,43)	0,21 (0,15; 0,27)	TAK	
		Tak		48 (80,0)	60	35 (60,3)	58	2,63 (1,15; 5,98)	0,20 (0,04; 0,36)	TAK	
	Choroba oporna na lenalidomid (ocena niezależnej komisji)				20 (69,0)	29	7 (25,0)	28	6,67 (2,09; 21,31)	0,44 (0,21; 0,67)	TAK
	Choroba oporna na lenalidomid i deksametazon w tym samym schemacie (ocena niezależnej komisji)				13 (61,9)	21	5 (22,7)	22	5,53 (1,46; 20,90)	0,39 (0,12; 0,66)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (Hari 2016)	ASCT	ASCT w przeszłości		196 (90,3)	217	150 (65,5)	229	4,92 (2,90; 8,32)	0,25 (0,18; 0,32)	TAK
		ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu		79 (89,8)	88	54 (69,2)	78	3,90 (1,68; 9,04)	0,21 (0,09; 0,33)	TAK
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania (ocena sponsora)	Duże		38 (79,2)	48	31 (59,6)	52	2,57 (1,06; 6,27)	0,20 (0,02; 0,37)	TAK
		Pośrednie		134 (91,2)	147	125 (73,5)	170	3,71 (1,91; 7,20)	0,18 (0,10; 0,26)	TAK
		Nieznane		173 (86,1)	201	108 (62,1)	174	3,78 (2,28; 6,24)	0,24 (0,15; 0,33)	TAK
		Duże (jedynie translokacja 4;14)		24 (80,0)	30	18 (72,0)	25	1,56 (0,45; 5,43)	0,08 (-0,15; 0,31)	NIE
		Duże (jedynie delecja 17p w ≥ 60% komórek plazmatycznych)		10 (76,9)	13	6 (46,2)	13	3,89 (0,72; 21,06)	0,31 (-0,05; 0,66)	NIE
	Liczba wcześniejszych terapii u chorych z dużym ryzykiem cytogenetycznym na początku badania (ocena sponsora)	1		17 (73,9)	23	11 (61,1)	18	1,80 (0,48; 6,81)	0,13 (-0,16; 0,42)	NIE
		≥ 2		21 (84,0)	25	20 (58,8)	34	3,67 (1,03; 13,07)	0,25 (0,03; 0,47)	TAK
	Liczba wcześniejszych terapii u chorych z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym na początku badania (ocena sponsora)	1		62 (88,6)	70	56 (77,8)	72	2,21 (0,88; 5,57)	0,11 (-0,01; 0,23)	NIE
		≥ 2		72 (93,5)	77	69 (70,4)	98	6,05 (2,22; 16,53)	0,23 (0,13; 0,34)	TAK
	ASPIRE (Ludwig 2016)	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od rozpoczęcia wcześniejszej linii leczenia)		69 (79,3)	87	44 (61,1)	72	2,44 (1,21; 4,92)	0,18 (0,04; 0,32)	TAK
Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od pierwszego przeszczepienia)		40 (83,3)		48	30 (61,2)	49	3,17 (1,22; 8,21)	0,22 (0,05; 0,39)	TAK	

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N					
Co najmniej odpowiedź całkowita												
ASPIRE (Palumbo 2015)	Wiek [lata]			~31 mies.	< 70	86 (29,4)	293	32 (11,4)	281	3,23 (2,07; 5,05)	0,18 (0,12; 0,24)	TAK
					≥ 70	40 (38,8)	103	5 (4,3)	115	13,97 (5,24; 37,21)	0,34 (0,24; 0,45)	TAK
ASPIRE (Dimopoulos 2015)	Liczba wcześniejszych terapii (ocena niezależnej komisji)			~31 mies.	1	62 (33,7)	184	11 (7,0)	157	6,75 (3,40; 13,38)	0,27 (0,19; 0,35)	TAK
					≥ 2	64 (30,2)	212	26 (10,9)	239	3,54 (2,14; 5,85)	0,19 (0,12; 0,27)	TAK
ASPIRE (Hari 2016)	ASCT	ASCT w przeszłości		~31 mies.		72 (33,2)	217	25 (10,9)	229	4,05 (2,45; 6,70)	0,22 (0,15; 0,30)	TAK
		ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu				28 (31,8)	88	8 (10,3)	78	4,08 (1,73; 9,63)	0,22 (0,10; 0,33)	TAK
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania (ocena sponsora)			~31 mies.	Duże	14 (29,2)	48	3 (5,8)	52	6,73 (1,79; 25,21)	0,23 (0,09; 0,38)	TAK
					Pośrednie	56 (38,1)	147	11 (6,5)	170	8,90 (4,44; 17,84)	0,32 (0,23; 0,40)	TAK
					Nieznane	56 (27,9)	201	23 (13,2)	174	2,54 (1,48; 4,33)	0,15 (0,07; 0,23)	TAK
ASPIRE (Ludwig 2016)	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od rozpoczęcia wcześniejszej linii leczenia)			~31 mies.		19 (21,8)	87	3 (4,2)	72	6,43 (1,82; 22,72)	0,18 (0,08; 0,28)	TAK
	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od pierwszego przeszczepienia)					6 (12,5)	48	2 (4,1)	49	3,36 (0,64; 17,54)	0,08 (-0,02; 0,19)	NIE
Rygorystyczna odpowiedź całkowita												
	Wiek [lata]			~31 mies.	< 70	40 (13,7)	293	16 (5,7)	281	2,62 (1,43; 4,79)	0,08 (0,03; 0,13)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
		≥ 70		16 (15,5)	103	1 (0,9)	115	20,97 (2,73; 161,15)	0,15 (0,07; 0,22)	TAK
ASPIRE (Dimopoulos 2015)	Liczba wcześniejszych terapii (ocena niezależnej komisji)	1		23 (12,5)	184	5 (3,2)	157	4,34 (1,61; 11,71)	0,09 (0,04; 0,15)	TAK
		≥ 2		33 (15,6)	212	12 (5,0)	239	3,49 (1,75; 6,95)	0,11 (0,05; 0,16)	TAK
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania (ocena sponsora)	Duże		8 (16,7)	48	2 (3,8)	52	5,00 (1,01; 24,87)	0,13 (0,01; 0,25)	TAK
		Pośrednie		22 (15,0)	147	6 (3,5)	170	4,81 (1,89; 12,22)	0,11 (0,05; 0,18)	TAK
ASPIRE (Ludwig 2016)	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od rozpoczęcia wcześniejszej linii leczenia)			6 (6,9)	87	1 (1,4)	72	5,26 (0,62; 44,74)	0,06 (-0,005; 0,11)	NIE
	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od pierwszego przeszczepienia)			3 (6,3)	48	2 (4,1)	49	1,57 (0,25; 9,82)	0,02 (-0,07; 0,11)	NIE
Odpowiedź całkowita										
ASPIRE (Palumbo 2015)	Wiek [lata]	< 70		46 (15,7)	293	16 (5,7)	281	3,08 (1,70; 5,59)	0,10 (0,05; 0,15)	TAK
		≥ 70		24 (23,3)	103	4 (3,5)	115	8,43 (2,81; 25,25)	0,20 (0,11; 0,29)	TAK
ASPIRE (Dimopoulos 2015)	Liczba wcześniejszych terapii (ocena niezależnej komisji)	1	~31 mies.	39 (21,2)	184	6 (3,8)	157	6,77 (2,78; 16,47)	0,17 (0,11; 0,24)	TAK
		≥ 2		31 (14,6)	212	14 (5,9)	239	2,75 (1,42; 5,33)	0,09 (0,03; 0,14)	TAK
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016a)	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania (ocena sponsora)	Duże		6 (12,5)	48	1 (1,9)	52	7,29 (0,84; 62,93)	0,11 (0,01; 0,21)	TAK
		Pośrednie		34 (23,1)	147	5 (2,9)	170	9,93 (3,77; 26,16)	0,20 (0,13; 0,27)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
ASPIRE (Ludwig 2016)	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od rozpoczęcia wcześniejszej linii leczenia)			13 (14,9)	87	2 (2,8)	72	6,15 (1,34; 28,23)	0,12 (0,04; 0,21)	TAK	
	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od pierwszego przeszczepienia)			3 (6,3)	48	0 (0,0)	49	7,88 (0,80; 77,56)	0,06 (-0,01; 0,14)	NIE	
Bardzo dobra odpowiedź częściowa											
ASPIRE (Palumbo 2015)	Wiek [lata]			< 70	116 (39,6)	293	83 (29,5)	281	1,56 (1,10; 2,21)	0,10 (0,02; 0,18)	TAK
				≥ 70	35 (34,0)	103	40 (34,8)	115	0,97 (0,55; 1,69)	-0,01 (-0,13; 0,12)	NIE
ASPIRE (Dimopoulos 2015)	Liczba wcześniejszych terapii (ocena niezależnej komisji)			1	78 (42,4)	184	57 (36,3)	157	1,29 (0,83; 2,00)	0,06 (-0,04; 0,16)	NIE
				≥ 2	73 (34,4)	212	66 (27,6)	239	1,38 (0,92; 2,06)	0,07 (-0,02; 0,15)	NIE
ASPIRE (Hari 2016)	ASCT	ASCT w przeszłości		~31 mies.	162 (74,7)	217	96 (41,9)	229	4,08 (2,73; 6,11)	0,33 (0,24; 0,41)	TAK
		ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu			69 (78,4)	88	37 (47,4)	78	4,02 (2,05; 7,90)	0,31 (0,17; 0,45)	TAK
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania (ocena sponsora)			Duże	15 (31,3)	48	11 (21,2)	52	1,69 (0,69; 4,18)	0,10 (-0,07; 0,27)	NIE
				Pośrednie	55 (37,4)	147	66 (38,8)	170	0,94 (0,60; 1,48)	-0,01 (-0,12; 0,09)	NIE
				Nieznane	81 (40,3)	201	46 (26,4)	174	1,88 (1,21; 2,91)	0,14 (0,04; 0,23)	TAK
ASPIRE (Ludwig 2016)	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od rozpoczęcia wcześniejszej linii leczenia)			32 (36,8)	87	24 (33,3)	72	1,16 (0,60; 2,24)	0,03 (-0,11; 0,18)	NIE	
	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od pierwszego przeszczepienia)			25 (52,1)	48	13 (26,5)	49	3,01 (1,29; 7,04)	0,26 (0,07; 0,44)	TAK	
Odpowiedź częściowa											

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS, mediana	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (Palumbo 2015)	Wiek [lata]	< 70	~31 mies.	50 (17,1)	293	73 (26,0)	281	0,59 (0,39; 0,88)	-0,09 (-0,16; -0,02)	TAK
		≥ 70		18 (17,5)	103	31 (27,0)	115	0,57 (0,30; 1,10)	-0,09 (-0,20; 0,01)	NIE
ASPIRE (Dimopoulos 2015)	Liczba wcześniejszych terapii (ocena niezależnej komisji)	1		20 (10,9)	184	42 (26,8)	157	0,33 (0,19; 0,60)	-0,16 (-0,24; -0,08)	TAK
		≥ 2		48 (22,6)	212	62 (25,9)	239	0,84 (0,54; 1,29)	-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania (ocena sponsora)	Duże		9 (18,8)	48	17 (32,7)	52	0,48 (0,19; 1,20)	-0,14 (-0,31; 0,03)	NIE
		Pośrednie		23 (15,6)	147	48 (28,2)	170	0,47 (0,27; 0,82)	-0,13 (-0,22; -0,04)	TAK
		Nieznane		36 (17,9)	201	39 (22,4)	174	0,76 (0,45; 1,25)	-0,05 (-0,13; 0,04)	NIE
ASPIRE (Ludwig 2016)	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od rozpoczęcia wcześniejszej linii leczenia)			18 (20,7)	87	17 (23,6)	72	0,84 (0,40; 1,79)	-0,03 (-0,16; 0,10)	NIE
	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od pierwszego przeszczepienia)			9 (18,8)	48	15 (30,6)	49	0,52 (0,20; 1,35)	-0,12 (-0,29; 0,05)	NIE
Odpowiedź minimalna										
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016a)	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania (ocena sponsora)	Duże	~31 mies.	3 (6,3)	48	4 (7,7)	52	0,80 (0,17; 3,77)	-0,01 (-0,11; 0,09)	NIE
		Pośrednie		4 (2,7)	147	15 (8,8)	170	0,29 (0,09; 0,89)	-0,06 (-0,11; -0,01)	TAK
Choroba stabilna										
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016a)	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania (ocena sponsora)	Duże	~31 mies.	0 (0,0)	48	6 (11,5)	52	0,13 (0,03; 0,68)	-0,12 (-0,21; -0,02)	TAK
		Pośrednie		3 (2,0)	147	15 (8,8)	170	0,22 (0,06; 0,76)	-0,07 (-0,12; -0,02)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS, mediana	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Progresja choroby										
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania (ocena sponsora)	Duże	~31 mies.	2 (4,2)	48	6 (11,5)	52	0,33 (0,06; 1,74)	-0,07 (-0,18; 0,03)	NIE
		Pośrednie		2 (1,4)	147	2 (1,2)	170	1,16 (0,16; 8,33)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
		Nieznane		3 (1,5)	201	8 (4,6)	174	0,31 (0,08; 1,20)	-0,03 (-0,07; 0,004)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne), waga punktu końcowego - krytyczna										

3.9.4.3. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie krótszy w przypadku grupy KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX. Średnia czasu do uzyskania co najmniej odpowiedzi całkowitej była niższa w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX, jednak ocena istotności statystycznej nie była możliwa.



Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 19
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [mies.]	N	Średnia (SD) [mies.]	N		
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie							
<i>ASPIRE (Stewart 2015, EMA 2015)</i>	~31 mies.	1,6 (1,4)*	396	2,3 (2,4)**	396	-0,70 (-0,97; -0,43)	TAK
Czas do uzyskania co najmniej odpowiedzi całkowitej							
<i>ASPIRE (Dimopoulos 2016)</i>	~31 mies.	6,7 (b/d)***	396	8,3 (b/d)***	396	-1,6 (b/d)^	b/d
[Redacted]							
[Redacted]							
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne/dane od Zamawiającego), waga punktu końcowego - krytyczna							

*mediana (95% CI): 1,0 (1; 14)

**mediana (95% CI): 1,0 (1; 16)

***mediana

^różnica median



3.9.4.4. Czas trwania kontroli choroby

Mediana czasu trwania kontroli choroby była wyższa w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX i wyniosła odpowiednio ok. 27-29 mies. i 18-19 miesięcy, w zależności od tego, czy

ocenę wykonała niezależna komisja, badacz czy sponsor. Ocena istotności statystycznej nie była jednak możliwa.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 20
Czas trwania kontroli choroby

Badanie (publikacja)	Ocena	OBS	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas trwania kontroli choroby								
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena niezależnej komisji	Maks. 46 mies.*	28,7 (24,4; 31,6)	367	18,9 (16,6; 22,0)	345	9,8 (b/d)	b/d
	Ocena badacza		27,1 (24,1; 31,4)	373	18,2 (15,9; 21,9)	353	8,9 (b/d)	b/d
	Ocena sponsora		27,1 (24,1; 31,4)	363	18,9 (16,6; 22,0)	349	8,2 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego - krytyczna								

*na podstawie danych z NCT01080391

3.9.4.5. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była wyższa u chorych leczonych KAR+LEN+DEX w populacji ogółem oraz w każdej z analizowanych podgrup niż w grupie LEN+DEX (wyjątek stanowili chorzy z wczesnym nawrotem w czasie 12 mies. od pierwszego przeszczepienia, u których mediana ta była nieznacznie krótsza w grupie badanej).

Najdłuższą medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie (>30 mies.) uzyskali chorzy <70. r.ż., chorzy, u których przeprowadzono przeszczepienie w przeszłości i których jednocześnie kwalifikowano do badania w czasie pierwszego nawrotu oraz chorzy z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. W populacji ogólnej mediana ta wyniosła od ok. 27 do ok. 29 miesięcy, w zależności od tego, czy ocenę wykonała niezależna komisja, badacz czy sponsor.

Ocena istotności statystycznej nie była możliwa.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 21
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	Ocena		OBS	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		Różnica median (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ogółem)									
ASPIRE (Stewart 2015)	Ocena niezależnej komisji		Maks. 42 mies.*	28,6 (24,9; 31,3)	345	21,2 (16,7; 25,8)	264	7,4 (b/d)	b/d
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena badacza			26,7 (24,0; 30,5)	345	18,5 (15,7; 23,3)	264	8,2 (b/d)	b/d
	Ocena sponsora			27,4 (23,1; 30,4)	345	21,0 (16,6; 25,0)	264	6,4 (b/d)	b/d
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (w podgrupach)									
ASPIRE (Palumbo 2015)	Wiek [lata]		Maks. 42 mies.*	< 70	293	23,1 (17,3; 32,3)	281	7,3 (b/d)	b/d
				≥ 70	103	16,7 (12,9; 30,5)	115	6,6 (b/d)	b/d
ASPIRE (Dimopoulos 2015)	Liczba wcześniejszych terapii (ocena niezależnej komisji)			1	184	17,9 (14,8; n/o)	157	11,5 (b/d)	b/d
				≥ 2	212	23,9 (18,4; 32,3)	239	3,8 (b/d)	b/d
ASPIRE (Hari 2016)	ASCT	ASCT w przeszłości		217	22,6 (16,7; 34,3)	229	6,0 (b/d)	b/d	
		ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu		88	18,5 (13,1; n/o)	78	12,9 (b/d)	b/d	
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania			Duże	38	14,9 (9,9; 24,0)	31	7,3 (b/d)	b/d
				Pośrednie	147	20,4 (13,9; 30,5)	125	10,0 (b/d)	b/d
				Nieznane	173	24,3 (12,0; n/o)	108	4,3 (b/d)	b/d
ASPIRE (Ludwig 2016)	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od rozpoczęcia wcześniejszej linii leczenia)			87	24,9 (17,5; 30,4)	72	7,9 (b/d)	b/d	

	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od pierwszego przeszczepienia)		18,5 (14,3; 23,1)	48	19,6 (8,3; 27,3)	49	-1,1 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne), waga punktu końcowego - krytyczna								

*na podstawie danych z NCT01080391

3.9.4.6. Czas trwania korzyści klinicznych

Mediana czasu trwania korzyści klinicznych, zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza, była wyższa w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX i wyniosła ok. 28 miesięcy. Ocena istotnych statystycznie różnic między grupami nie była jednak możliwa.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 22
Czas trwania korzyści klinicznych

Badanie (publikacja)	Ocena	OBS, mediana	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas trwania korzyści klinicznych								
ASPIRE (EMA 2015)	Ocena niezależnej komisji	~31 mies.	28,3 (24,3; 30,5)	360	20,3 (16,6; 24,0)	302	8,0 (b/d)	b/d
	Ocena badacza		27,6 (23,3; 31,3)	362	19,3 (16,5; 23,9)	298	8,3 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego - krytyczna								

3.9.5. Rozpoczęcie kolejnej terapii

Mediana okresu obserwacji dla poszczególnych kategorii ocenianych w ramach rozpoczęcia kolejnej terapii została przyjęta na podstawie danych z EMA 2015 (średnia z mediany okresu obserwacji wynoszącej 31,5 mies. w grupie badanej oraz 30 mies. w grupie kontrolnej).

3.9.5.1. Częstość rozpoczynania kolejnej terapii

W grupie leczonej LEN+DEX istotnie statystycznie częściej niż w grupie KAR+LEN+DEX rozpoczynano kolejną terapię. W grupie badanej kolejną terapię rozpoczęło 38% chorych, natomiast w grupie kontrolnej 47% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23
Częstość rozpoczęcia kolejnej terapii

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość rozpoczęcia kolejnej terapii								
ASPIRE (EMA 2015)	~31 mies.	151 (38,1)	396	184 (46,5)	396	0,71 (0,54; 0,94)	-0,08 (-0,15; -0,01)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego - krytyczna								

3.9.5.2. Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii

Mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii w populacji ogółem była istotnie statystycznie dłuższa u chorych leczonych KAR+LEN+DEX w porównaniu z chorymi leczonymi LEN+DEX. W grupie badanej wynosiła ona ok. 38 miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej ok. 25 miesięcy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS, mediana	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii								
ASPIRE (EMA 2015)	Ogółem	~31 mies.	37,6 (31,8; n/o)	396	24,5 (20,8; 32,8)	396	0,63 (0,50; 0,78)	TAK
ASPIRE (Stewart 2015, EMA 2015)	Chorzy, którzy rozpoczęli kolejną terapię przeciwnowotworową		17,3 (0,46; 37,6)	396	12,1 (0,26; 33,5)	396	b/d	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego - krytyczna								

3.10. Ocena bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX

Ocena bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX została przeprowadzona na podstawie badania *ASPIRE*. W publikacji *EMA 2015* podano informację, że faza główna badania *ASPIRE* trwała 3 lata i 11 miesięcy (maksymalnie 47 miesięcy) – ze względu na brak innych danych przyjęto taki okres obserwacji. Data odcięcia danych przypadła na 16 czerwca 2014 roku. Czas leczenia różnił się jednak istotnie między grupami (odpowiednio 88 tygodni w grupie badanej oraz 57 tygodni w grupie kontrolnej), w związku z czym odstąpiono od obliczenia wartości NNT lub NNH.

Publikacja *Stewart 2015* stanowiła główne źródło punktów końcowych dla badania *ASPIRE*. Z publikacji *EMA 2015*, *NCT01080391* oraz abstraktów do badania *ASPIRE* uwzględniono jedynie dodatkowe wyniki. W przypadku powielających się w publikacjach punktów końcowych, których wyniki nieznacznie różniły się w stosunku do głównej publikacji *Stewart 2015*, ze względu na wyższą wiarygodność, jako bazowe traktowano wyniki z publikacji *Stewart 2015*.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ zgony²³;
- ⊕ zdarzenia niepożądane 5. stopnia nasilenia;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Według *Cochrane Handbook* terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna)

²³ W badaniu *ASPIRE* kategorie zdarzeń niepożądanych zostały określone zgodnie z NCI CTCAE v4. Wśród nich uwzględniono kategorię zgon obejmującą zdarzenia, których nie można określić 5. stopniem nasilenia oraz których nie można zaklasyfikować jako „inne zdarzenie” do żadnej kategorii. Z tego powodu osobnej analizie poddano zdarzenia zaklasyfikowane jako zgon oraz jako zdarzenia niepożądane 5. stopnia nasilenia.

zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W przypadku punktów końcowych, którym przypisano w publikacji określenia: termin standaryzowany MedDRA obejmujący szeroki zakres przypadków (SMQB, ang. *Standardized MedDRA Queries, broad (scope)*) lub obejmujący wąski zakres przypadków (SMQN, ang. *Standardized MedDRA Queries, narrow (scope)*), terminy te uwzględniono również w zestawieniu wyników. Z kolei określenie „termin zbiorczy” zostało zastosowane dla zdarzeń, które opisano w publikacjach jako *grouped terms* oraz w przypadkach, gdy prawdopodobnie dotyczyły one terminu określającego zbiorcze zdarzenia niepożądane w danej kategorii.

Szczegółowe zestawienia danych wraz z uzyskanymi wynikami przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Zgony

W ramach analizy bezpieczeństwa autorzy badania przedstawili częstość występowania zgonów. Zgony ogółem odnotowano u niższego odsetka chorych w grupie KAR+LEN+DEX (7,7%) niż w grupie LEN+DEX (8,5%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Znamienne statystycznie różnice między grupami nie wystąpiły także w zależności od przyczyny zgonu.

Zgony co najmniej możliwie związane z zastosowanym lekiem występowały częściej w grupie LEN+DEX, jednak różnica między grupą kontrolną a badaną nie była istotna statystycznie. Zgony w grupie KAR+LEN+DEX były prawdopodobnie związane z zastosowaniem KAR wraz z LEN, natomiast żaden ze zgonów nie został uznany za związany wyłącznie z zastosowaniem KAR.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Przyczyna zgonu	KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
ASPIRE (Stewart 2015)	Do 47 mies.	Zgony ogółem	30 (7,7)	392	33 (8,5)	389	0,89 (0,53; 1,50)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Zgony niezwiązane z progresją choroby ogółem	28 (7,1)	392	28 (7,2)	389	0,99 (0,58; 1,71)	-0,0006 (-0,04; 0,04)	NIE
ASPIRE (Stewart 2015)		Zdarzenia niepożądane	27 (6,9)	392	27 (6,9)	389	0,99 (0,57; 1,72)	-0,0005 (-0,04; 0,04)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Zdarzenia niepożądane pochodzenia sercowego ogółem	12 (3,1)	392	7 (1,8)	389	1,72 (0,67; 4,42)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Zdarzenia niepożądane pochodzenia sercowo-naczyniowego ogółem	10 (2,6)	392	7 (1,8)	389	1,43 (0,54; 3,79)	0,008 (-0,01; 0,03)	NIE
		Nagły zgon sercowy	6 (1,5)	392	5 (1,3)	389	1,19 (0,36; 3,94)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
ASPIRE (Stewart 2015)		Związany z leczeniem	6 (1,5)	392	8 (2,1)	389	0,74 (0,25; 2,15)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Posocznica / wstrząs posocznicowy	4 (1,0)	392	4 (1,0)	389	0,99 (0,25; 4,00)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
		Choroba niedokrwienna serca	3 (0,8)	392	2 (0,5)	389	1,49 (0,25; 8,98)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Niewydolność serca	3 (0,8)	392	4 (1,0)	389	0,74 (0,17; 3,34)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
ASPIRE (Stewart 2015)		Posocznica	3 (0,8)	392	2 (0,5)	389	1,49 (0,25; 8,98)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Śmiertelny ostry zespół wieńcowy	3 (0,8)	392	1 (0,3)	389	2,99 (0,31; 28,89)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
		Zapalenie płuc / odoskrzelowe zapalenie płuc	3 (0,8)	392	4 (1,0)	389	0,74 (0,17; 3,34)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Przyczyna zgonu	KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (Stewart 2015)		Zawał mięśnia sercowego	3 (0,8)	392	1 (0,3)	389	2,99 (0,31; 28,89)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Co najmniej możliwie związany z zastosowanym lekiem*	2 (0,5)	392	8 (2,1)	389	0,24 (0,05; 1,16)	-0,02 (-0,03; 0,0003)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Ciężkie zdarzenia niepożądane	2 (0,5)	392	2 (0,5)	389	0,99 (0,14; 7,08)	-0,00004 (-0,01; 0,01)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Śmiertelna niewydolność serca	2 (0,5)	392	1 (0,3)	389	1,99 (0,18; 22,03)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zatrzymanie akcji serca	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Niewydolność serca	1 (0,3)	392	3 (0,8)	389	0,33 (0,03; 3,18)	-0,01 (-0,02; 0,005)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do nagłego zgonu	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Inne przyczyny	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zaburzenia czynności lewej komory	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie wsierdzia	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapaść krążeniowa	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zaburzenia rytmu serca	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Posocznica moczowa	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Przyczyna zgonu	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zakażenia wątroby	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne, NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

*zgon w grupie KAR+LEN+DEX były prawdopodobnie związane z zastosowaniem KAR wraz z LEN, natomiast żaden ze zgonów nie został uznany za związany wyłącznie z zastosowaniem KAR. Przyczynami zgonu w grupie LEN+DEX były: wstrząs posocznicy, posocznica, zakażenie wątroby, niewydolność oddechowa, zatorowość płucna, zespół mielodysplastyczny, ostry zespół wieńcowy oraz ostra niewydolność nerek

3.10.2. Zdarzenia niepożądane 5. stopnia nasilenia

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych 5. stopnia nasilenia, istotną statystycznie różnicę zaobserwowano jedynie w przypadku zdarzeń związanych z progresją choroby (rozpatrywanych w ramach analizy bezpieczeństwa), gdzie w grupie kontrolnej występowały one częściej.

W pozostałych przypadkach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Ogółem zdarzenia niepożądane w 5. stopniu nasilenia wystąpiły u ok. 9% chorych w obu grupach. Poszczególne rodzaje zdarzeń nie występowały częściej niż u 1% chorych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 5. stopnia nasilenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane 5. stopnia nasilenia									
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Ogółem	36 (9,2)	392	36 (9,3)	389	0,99 (0,61; 1,61)	-0,0007 (-0,04; 0,04)	NIE
		Inwazyjny drugi pierwotny nowotwór	4 (1,0)	392	4 (1,0)	389	0,99 (0,25; 4,00)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
		Niewydolność serca (termin zbiorczy)*	4 (1,0)	392	4 (1,0)	389	0,99 (0,25; 4,00)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zaburzenia rytmu serca (termin zbiorczy)*	3 (0,8)	392	2 (0,5)	389	1,49 (0,25; 8,98)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zawał mięśnia sercowego (termin zbiorczy)*	3 (0,8)	392	1 (0,3)	389	2,99 (0,31; 28,89)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
		Zapalenie płuc	2 (0,5)	392	2 (0,5)	389	0,99 (0,14; 7,08)	-0,00004 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zatrzymanie akcji serca	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Nagły zgon sercowy	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Krwiak podtwardówkowy	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Krwotok śródczaszkowy	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Związane z progresją choroby	1 (0,3)	392	7 (1,8)	389	0,14 (0,02; 1,14)	-0,02 (-0,03;-0,001)	TAK
		Krwotok mózgowy	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Ostry zespół wieńcowy	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Ostra niewydolność nerek	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Półpasiec rozsiany	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
Reakcje związane z infuzją	0 (0,0)	392	0 (0,0)	389	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zaburzenia rytmu serca nieokreślonego pochodzenia	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zespół mielodysplastyczny	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Zespół rozpadu guza	0 (0,0)	392	0 (0,0)	389	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), waga punktu końcowego - krytyczna									

*prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądaných w danej kategorii

3.10.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane ogółem odnotowano w grupie KAR+LEN+DEX oraz LEN+DEX z podobną częstością, odpowiednio u 84,7% chorych oraz 84,6% chorych. Różnica między grupami nie była w związku z tym istotna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 27
Częstość występowania działań niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Działania niepożądane ogółem	332 (84,7)	392	329 (84,6)	389	1,01 (0,68; 1,49)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.4. Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem

Zespół uwalniania cytokin był jedynym zaobserwowanym zdarzeniem niepożądanym o prawdopodobnym związku z leczeniem. Wystąpił on tylko u 1 chorego (0,3%) w grupie badanej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies..	Zespół uwalniania cytokin w 3. stopniu nasilenia	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

3.10.5.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Podczas całkowitego czasu trwania badania ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w obu grupach z podobną częstością. Począwszy od cyklu 1. do 18. występowały one coraz rzadziej (poza grupą kontrolną, w której między 13. a 18. cyklem leczenia zaobserwowano nieznaczny wzrost).

Jedynie między 7. a 12. cyklem leczenia wystąpiła istotna statystycznie różnica, z przewagą ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie KAR+LEN+DEX.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
ASPIRE (Stewart 2015)	Cykle*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	1–6	110 (28,1)	392	95 (24,4)	389	1,21 (0,88; 1,66)	0,04 (-0,03; 0,10)	NIE
			7–12	69 (20,5)	336	43 (14,5)	297	1,53 (1,01; 2,32)	0,06 (0,002; 0,12)	TAK
			13–18	46 (16,8)	274	32 (15,3)	209	1,12 (0,68; 1,83)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
			>18	53 (23,3)	227	48 (29,6)	162	0,72 (0,46; 1,14)	-0,06 (-0,15; 0,03)	NIE
	Do 47 mies..	234 (59,7)	392	209 (53,7)	389	1,28 (0,96; 1,69)	0,06 (-0,01; 0,13)	NIE		
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*N – liczba chorych, którzy otrzymali lek w określonym cyklu

3.10.5.2. Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych, poza zakażeniem dróg oddechowych, które zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie KAR+LEN+DEX niż LEN+DEX. Najczęściej obserwowanym ciężkim zdarzeniem niepożądany było w obu grupach zakażenie dolnych

dróg oddechowych. W grupie badanej wystąpiło u ok. 18% chorych, w grupie kontrolnej u ok. 14% chorych.

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 30
Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zakażenie dolnych dróg oddechowych (termin zbiorczy, NEC)*	72 (18,4)	392	55 (14,1)	389	1,37 (0,93; 2,00)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	2 (0,5)	392	3 (0,8)	389	0,66 (0,11; 3,97)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Zapalenie płuc	56 (14,3)	392	43 (11,1)	389	1,34 (0,88; 2,05)	0,03 (-0,01; 0,08)	NIE
		Zakażenie dróg oddechowych	15 (3,8)	392	6 (1,5)	389	2,54 (0,98; 6,62)	0,02 (0,0002; 0,05)	TAK
		Zakażenie górnych dróg oddechowych (termin zbiorczy, NEC)*	9 (2,3)	392	3 (0,8)	389	3,02 (0,81; 11,25)	0,02 (-0,002; 0,03)	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (1,0)	392	0 (0,0)	389	7,39 (1,04; 52,66)	0,01 (-0,0009; 0,02)	NIE
		Zapalenie oskrzeli	8 (2,0)	392	6 (1,5)	389	1,33 (0,46; 3,87)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
		Odoskrzelowe zapalenie płuc	5 (1,3)	392	7 (1,8)	389	0,71 (0,22; 2,24)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Posocznica	4 (1,0)	392	4 (1,0)	389	0,99 (0,25; 4,00)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zapalenie żołądka i jelit	4 (1,0)	392	4 (1,0)	389	0,99 (0,25; 4,00)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Wstrząs posocznicowy	3 (0,8)	392	3 (0,8)	389	0,99 (0,20; 4,95)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
		Grypa	3 (0,8)	392	2 (0,5)	389	1,49 (0,25; 8,98)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Zakażenie dróg moczowych	3 (0,8)	392	2 (0,5)	389	1,49 (0,25; 8,98)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zapalenie zatok	3 (0,8)	392	2 (0,5)	389	1,49 (0,25; 8,98)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zakażenie płuc	3 (0,8)	392	1 (0,3)	389	2,99 (0,31; 28,89)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (NCT01080391)		Zakażenie związane ze stosowanymi urządzeniami (ang. <i>device related colitis</i>)	3 (0,8)	392	1 (0,3)	389	2,99 (0,31; 28,89)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
		Zapalenie jelita grubego wywołane przez bakterie <i>Clostridium difficile</i>	3 (0,8)	392	0 (0,0)	389	7,37 (0,76; 71,06)	0,01 (-0,002; 0,02)	NIE
		Płatowe zapalenie płuc	2 (0,5)	392	1 (0,3)	389	1,99 (0,18; 22,03)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Bakteriemia	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Zakażenie bakterią <i>Clostridium</i>	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Zapalenie tchawicy i oskrzeli	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,3)	392	3 (0,8)	389	0,33 (0,03; 3,18)	-0,01 (-0,02; 0,005)	NIE
		Posocznica moczowa	1 (0,3)	392	2 (0,5)	389	0,49 (0,04; 5,48)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
		Bakteriemia paciorkowcowa	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Ropień pooperacyjny	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zakażenie	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zapalenie oskrzelików	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zapalenie płuc wywołane syncytialnym wirusem oddechowym	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zapalenie uchyłków	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Bakteriemia gronkowcowa	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Bakteryjne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
Bakteryjne zapalenie krtani	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE		
Posocznica neutropeniczna	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Posocznica wywołana przez bakterie <i>Escherichia</i>	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Posocznica wywołana przez bakterie <i>Salmonella</i>	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Ropień jamy brzusznej	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Ropień jądra	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Ropień wątroby	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Ropne zapalenie dróg żółciowych	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zakażenie bakteryjne	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zakażenie dróg moczowych wywołane przez bakterie <i>Escherichia</i>	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zakażenie w miejscu nacięcia	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie dziąseł	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie oskrzelików wywołane syncytialnym wirusem oddechowym	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie otrzewnej	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie płuc wywołane przez bakterie <i>H. influenzae</i>	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie płuc wywołane przez grzyba <i>Pneumocystis jiroveci</i>	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie tkanki łącznej w okolicy cewnika	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie wsierdzia	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zespół posocznicy	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Bakteryjne zapalenie płuc	0 (0,0)	392	3 (0,8)	389	0,13 (0,01; 1,29)	-0,01 (-0,02; 0,002)	NIE
		Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Aspergiloza oskrzelowo-płucna	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Gruźlica	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Posocznica płucna	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Posocznica wywołana przez bakterie <i>Listeria</i>	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Półpasiec rozszany	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Ropień okołozębowy	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Róża	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Wirusowe zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Wirusowe zapalenie płuc	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zakażenie syncytialnym wirusem oddechowym	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zakażenie układu moczowo-płciowego	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zakażenie wątroby	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zapalenie migdałków	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zapalenie pęcherza	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna

*NEC, ang. *not elsewhere classified* – jednostka chorobowa niezaklasyfikowana gdzie indziej, prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

3.10.5.3. Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Ciężkie zdarzenia niepożądane z kategorii ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych odnotowano u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach. Najczęściej był to rak podstawnokomórkowy (ok. 1% chorych w grupie badanej oraz kontrolnej). Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31
Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipów)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Rak podstawnokomórkowy	5 (1,3)	392	3 (0,8)	389	1,66 (0,39; 7,00)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Ostra białaczka limfoblastyczna	2 (0,5)	392	2 (0,5)	389	0,99 (0,14; 7,08)	-0,00004 (-0,01; 0,01)	NIE
		Plazmocytoza	2 (0,5)	392	1 (0,3)	389	1,99 (0,18; 22,03)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
		Rak kolczystokomórkowy	2 (0,5)	392	1 (0,3)	389	1,99 (0,18; 22,03)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
		Rak kolczystokomórkowy skóry	2 (0,5)	392	1 (0,3)	389	1,99 (0,18; 22,03)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
		Rak okrężnicy	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Zespół mielodysplastyczny	1 (0,3)	392	3 (0,8)	389	0,33 (0,03; 3,18)	-0,01 (-0,02; 0,005)	NIE
		Białaczka plazmocytoza	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE
		Gruźlica trzustki	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE
		Nowotwór trzustki	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE
		Rak jelita grubego	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE
		Rak trzustki z przerzutami	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE
		Złośliwy nowotwór płucnej	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE
		Szpiczak mnogi	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Czerniak złośliwy	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Guz podścieliska przewodu pokarmowego	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Nowotwór przewodu pokarmowego	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Nowotwór złośliwy wątroby	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Rak niedrobnokomórkowy płuca	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Rak odbytnicy	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna

3.10.5.4. Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego. Najczęściej występującym zdarzeniem była leukopenia, występująca u około 3% chorych w każdej z grup.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 32
Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN +DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego									
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Leukopenia (termin zbiorczy)*	11 (2,8)	392	10 (2,6)	389	1,09 (0,46; 2,61)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Niedokrwistość	8 (2,0)	392	10 (2,6)	389	0,79 (0,31; 2,02)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Gorączka neutropeniczna	8 (2,0)	392	4 (1,0)	389	2,01 (0,60; 6,71)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Małopłytkowość (termin zbiorczy)*	6 (1,5)	392	3 (0,8)	389	2,00 (0,50; 8,05)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
		Neutropenia	4 (1,0)	392	5 (1,3)	389	0,79 (0,21; 2,97)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
		Krwotok (termin zbiorczy)*	4 (1,0)	392	4 (1,0)	389	0,99 (0,25; 4,00)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Leukopenia	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Niedokrwistość hemolityczna	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Niewydolność szpiku kostnego	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Pancytopenia	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
	Zaburzenia płytek krwi	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE	

GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna

*ang. *hematopoietic leukopenia*; prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

3.10.5.5. Ciężkie zaburzenia układu immunologicznego

Ciężkie zaburzenia układu immunologicznego obserwowano w obu grupach z taką samą częstością (u 1 chorego w każdej z grup), przy czym w grupie KAR+LEN+DEX była to nadwrażliwość na lek, natomiast w grupie LEN+DEX był to zespół uwalniania cytokin. Między grupami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33
Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu immunologicznego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia układu immunologicznego									
ASPIRE (NCT01080391)	Do 47 mies.	Zespół uwalniania cytokin	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Nadwrażliwość na lek	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.5.6. Ciężkie zaburzenia endokrynologiczne

Ciężkie zaburzenia endokrynologiczne występowały nieznacznie częściej w grupie kontrolnej, jednak nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ich występowaniu.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34
Częstość występowania ciężkich zaburzeń endokrynologicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia endokrynologiczne									
ASPIRE (NCT01080391)	Do 47 mies.	Niewydolność nadnerczy	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Niedoczynność tarczycy	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	0,00 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.5.7. Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania. Występowały one u pojedynczych chorych w każdej z grup (<1% chorych).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35
Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
<i>ASPIRE</i> (NCT01080391)	Do 47 mies.	Zespół rozpadu guza	3 (0,8)	392	0 (0,0)	389	7,37 (0,76; 71,06)	0,01 (-0,002; 0,02)	NIE
		Hiperglikemia	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Hipokalcemia	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Hipokaliemia	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Hiponatremia	1 (0,3)	392	2 (0,5)	389	0,49 (0,04; 5,48)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zaburzenia równowagi elektrolitowej	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
Cukrzycowa kwasica ketonowa		1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE	
<i>ASPIRE</i> (EMA 2015)		Hipoalbumine-mia	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
<i>ASPIRE</i> (NCT01080391)		Przeciążenie płynami	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Hiperkalcemia	0 (0,0)	392	3 (0,8)	389	0,13 (0,01; 1,29)	-0,01 (-0,02; 0,002)	NIE
		Cukrzyca	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Cukrzyca typu 2.	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Dna moczanowa	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
	Niedobór minerałów	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE	
	Odwodnienie	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.10.5.8. Ciężkie zaburzenia psychiczne

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do żadnego ze zdarzeń z kategorii ciężkich zaburzeń psychicznych. Zdarzenia te nie występowały częściej niż u 0,5% chorych.

Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36
Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia psychiczne									
ASPIRE (NCT01080391)	Do 47 mies.	Dezorientacja	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Stan splątania	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Dekompensacja psychotyczna	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Samobójstwo	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zmiana osobowości	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zmiana stanu psychicznego	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.5.9. Ciężkie zaburzenia układu nerwowego

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ciężkich zaburzeń układu nerwowego. Zaburzenia te nie występowały częściej niż u 2% chorych

Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37
Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego									
ASPIRE (NCT01080391)	Do 47 mies.	Omdlenie	3 (0,8)	392	2 (0,5)	389	1,49 (0,25; 8,98)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Ból głowy	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Epizod mózgowo-naczyniowy	2 (0,5)	392	7 (1,8)	389	0,28 (0,06; 1,36)	-0,01 (-0,03; 0,002)	NIE
		Kompresja rdzenia kręgowego	2 (0,5)	392	3 (0,8)	389	0,66 (0,11; 3,97)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
		Krwotok wewnątrzczaszkowy	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Niedowład	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Odmienny stan świadomości	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Torbiel mózgu	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Utrata przytomności	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Wodogłowie	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zaburzenia poznawcze	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zespół ogona końskiego	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Drgawki	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Przemijający napad niedokrwienny	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Krwotok mózgowy	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Nerwoból	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Paraliż VI nerwu	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Polineuropatia	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Stwardnienie zanikowe boczne	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
Śpiączka	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE		
Śpiączka hipometaboliczna	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE		

GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

3.10.5.10. Ciężkie zaburzenia oka

Ciężkie zaburzenia występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach, nie częściej niż u 0,5% chorych. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38
Częstość występowania ciężkich zaburzeń oka

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia oka									
ASPIRE (NCT01080391)	Do 47 mies.	Zaćma	2 (0,5)	392	1 (0,3)	389	1,99 (0,18; 22,03)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Niedrożność żyły siatkówki	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zaćma jądrowa	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zaćma podtorebkowa	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.5.11. Ciężkie zaburzenia ucha i błędnika

W ramach ciężkich zaburzeń ucha i błędnika zgłoszono jedynie zawroty głowy, które wystąpiły tylko u jednego chorego (0,3%) w grupie kontrolnej. W związku z tym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 39
Częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha i błędnika

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia ucha i błędnika									
ASPIRE (NCT01080391)	Do 47 mies.	Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>)	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE

GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

3.10.5.12. Ciężkie zaburzenia serca

Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca w grupie KAR+LEN+DEX nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą LEN+DEX.

Podczas całego czasu trwania badania najczęściej obserwowano zaburzenia rytmu serca (termin zbiorczy) – u ok. 5% chorych w grupie badanej oraz u ok. 3% chorych w grupie kontrolnej.

W większości przypadków, w obu grupach, od 1. do 18. cyklu leczenia częstość ciężkich zaburzeń serca malała. Wyjątkiem były zdarzenia związane z chorobą niedokrwinną serca, gdzie w grupie LEN+DEX, między 7. a 12. cyklem leczenia odnotowano większą częstość występowania tego zdarzenia u chorych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40
Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca

Badanie (publikacja)	OBS		Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia serca										
ASPIRE (Stewart 2015)	Cykle*	1–6	Niewydolność serca	8 (2,0)	392	2 (0,5)	389	4,03 (0,85; 19,11)	0,02 (-0,0004; 0,03)	NIE
		7–12		3 (0,9)	336	0 (0,0)	297	6,62 (0,68; 64,13)	0,01 (-0,003; 0,03)	NIE
		13–18		2 (0,7)	274	0 (0,0)	209	5,85 (0,36; 96,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
		>18		0 (0,0)	227	2 (1,2)	162	0,09 (0,01; 1,50)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.			4 (1,0)	392	3 (0,8)	389	1,33 (0,29; 5,97)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
ASPIRE (Stewart 2015)	Cykle*	1–6	Choroba niedokrwienności serca	5 (1,3)	392	1 (0,3)	389	5,01 (0,58; 43,11)	0,01 (-0,002; 0,02)	NIE
		7–12		3 (0,9)	336	4 (1,3)	297	0,66 (0,15; 2,97)	-0,005 (-0,02; 0,01)	NIE
		13–18		2 (0,7)	274	1 (0,5)	209	1,53 (0,14; 16,98)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
		>18		2 (0,9)	227	2 (1,2)	162	0,71 (0,10; 5,10)	-0,004 (-0,02; 0,02)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.		Zaburzenia rytmu serca (termin zbiorczy)**	18 (4,6)	392	12 (3,1)	389	1,51 (0,72; 3,18)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
			Zawał mięśnia sercowego (termin zbiorczy)**	10 (2,6)	392	4 (1,0)	389	2,52 (0,78; 8,10)	0,02 (-0,003; 0,03)	NIE
			Zawał mięśnia sercowego	6 (1,5)	392	2 (0,5)	389	3,01 (0,60; 14,99)	0,01 (-0,004; 0,02)	NIE
			Migotanie przedsionków	6 (1,5)	392	7 (1,8)	389	0,85 (0,28; 2,55)	-0,003(-0,02; 0,02)	NIE
			Zastoinowa niewydolność serca	5 (1,3)	392	4 (1,0)	389	1,24 (0,33; 4,67)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
			Świeży zawał mięśnia sercowego	4 (1,0)	392	1 (0,3)	389	4,00 (0,45; 35,95)	0,01 (-0,004; 0,02)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)	Do 47 mies.		Dusznicza bolesna	2 (0,5)	392	4 (1,0)	389	0,49 (0,09; 2,71)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
			Zaburzenia czynności lewej komory serca	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
			Zatrzymanie akcji serca	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Całkowity blok przedsionkowo-komorowy	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Choroba wieńcowa	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Częstoskurcz	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Częstoskurcz komorowy	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Częstoskurcz przedsionkowy	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Kardiomiopatia indukowana stresem	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Komorowe zaburzenia rytmu serca	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Niedokrwienie mięśnia sercowego	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Niedomykalność zastawki mitralnej	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Niewydolność serca i płuc	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Ostra niewydolność serca	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Trzepotanie przedsionków	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Wysiłek osierdziowy	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zamknięcie tętnicy wieńcowej	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Bradykardia	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Niestabilna dusznica bolesna	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Ostry zespół wieńcowy	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zaburzenia rytmu serca	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zwężenie tętnicy wieńcowej	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

*N – liczba chorych, którzy otrzymali lek w określonym cyklu

**prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

3.10.5.13. Ciężkie zaburzenia naczyniowe

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną odnośnie częstości występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych.

W tej kategorii najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była zakrzepica żył głębokich występująca u ok. 2% chorych w obu analizowanych grupach.

Szczegóły zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41
Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia naczyniowe									
<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>		Zakrzepica żył głębokich	9 (2,3)	392	6 (1,5)	389	1,50 (0,53; 4,26)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>ASPIRE (NCT01080391)</i>	Do 47 mies.	Zakrzepica	3 (0,8)	392	0 (0,0)	389	7,37 (0,76; 71,06)	0,01 (-0,002; 0,02)	NIE
		Niedociśnienie	2 (0,5)	392	3 (0,8)	389	0,66 (0,11; 3,97)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zatorowość	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Tętniak aorty	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zakrzepowe zapalenie żył	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapaść krążeniowa	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Krwiak	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Nadciśnienie	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Niedociśnienie ortostatyczne	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zakrzepica żylna	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zapalenie naczyń	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.10.5.14. Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Najczęściej występującym ciężkim zaburzeniem układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia była zatorowość płucna zaobserwowana u ok. 3% chorych z grupy KAR+LEN+DEX oraz u ok. 2% chorych z grupy LEN+DEX.

W żadnym odnotowanym przypadku nie wykazano istotności statystycznej w różnicach częstości występowania zdarzeń między grupami.

Szczegóły zestawiono poniżej w tabeli.

Tabela 42
Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zatorowość płucna	12 (3,1)	392	8 (2,1)	389	1,50 (0,61; 3,72)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Duszność	5 (1,3)	392	3 (0,8)	389	1,66 (0,39; 7,00)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
		Obrzęk płuc	4 (1,0)	392	0 (0,0)	389	7,39 (1,04; 52,66)	0,01 (-0,0009; 0,02)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Przewlekła obturacyjna choroba płuc	3 (0,8)	392	1 (0,3)	389	2,99 (0,31; 28,89)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
		Zespół ostrej niewydolności oddechowej	3 (0,8)	392	0 (0,0)	389	7,37 (0,76; 71,06)	0,01 (-0,002; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zaburzenia płuc	2 (0,5)	392	4 (1,0)	389	0,49 (0,09; 2,71)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Zachłystowe zapalenie płuc	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Bronchopneumopatia	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Eozynofilowe zapalenie płuc	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Niewydolność układu oddechowego	1 (0,3)	392	4 (1,0)	389	0,25 (0,03; 2,21)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
		Przewlekłe zapalenie oskrzeli	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Wysięk opłucnowy	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zapalenie płuc bez obecności zakażenia (ang. <i>pneumonitis</i>)	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zapalenie pęcherzyków płucnych	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zwłóknienie opłucnej	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Skurcz oskrzeli	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Zaburzenia układu oddechowego	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.10.5.15. Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit

Biegunka i ból brzucha to najczęściej występujące ciężkie zaburzenia żołądka i jelit w obu grupach, przy czym częstość występowania tych zdarzeń nie przekroczyła 2,3%. Nie

zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu zaburzeń zaliczanych do tej kategorii.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 43
Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit									
ASPIRE (EMA 2015)		Biegunka	6 (1,5)	392	9 (2,3)	389	0,66 (0,23; 1,86)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Ból brzucha	4 (1,0)	392	3 (0,8)	389	1,33 (0,29; 5,97)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)	~ Do 47 mies.	Ostre zapalenie trzustki	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Perforacja uchyłków jelita	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Krwotok w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Neutropeniczne zapalenie jelit	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Niedrożność jelit (ang. <i>ileus</i>)	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Niedrożność jelit (ang. <i>obstruction</i>)	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Perforacja jelita grubego	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Przepuklina brzuszna z niedrożnością	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Uchylek przełyku	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie jelita grubego	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zwężenie dwunastnicy	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Krwotok w obrębie przewodu pokarmowego	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Wymioty	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Ból w nadbrzuszu	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Choroba refluksowa przełyku	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
Niedrożność jelita cienkiego	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Nudności	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Perforacja jelita cienkiego	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Próchnica	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zaburzenie opróżniania żołądka	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zapalenie jelit	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zaparcia	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.10.5.16. Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie częstości występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych. Odnotowano pojedyncze przypadki występowania tych zdarzeń (<1% chorych).

Szczegóły zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 44
Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
<i>ASPIRE</i> (NCT01080391)	Do 47 mies.	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	3 (0,8)	392	2 (0,5)	389	1,49 (0,25; 8,98)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zapalenie dróg żółciowych	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Kamica żółciowa	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Kamienie w drogach żółciowych	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Toksyczne zapalenie wątroby	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie pęcherzyka żółciowego	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Hepatotoksyczność	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.5.17. Ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

U większości chorych zaobserwowano ciężkie zaburzenie skóry i tkanki podskórnej w postaci wysypki. Nie wykazano jednak istotności statystycznej między grupami w żadnym zdarzeniu występujących w ramach tej kategorii, a zdarzenia te nie występowały częściej niż u 1% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 45
Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>	Do 47 mies.	Wysypka	4 (1,0)	392	1 (0,3)	389	4,00 (0,45; 35,95)	0,01 (-0,004; 0,02)	NIE
<i>ASPIRE (NCT01080391)</i>		Ostra uogólniona osutka krostkowa	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.10.5.18. Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W badaniu odnotowano pojedyncze przypadki występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (w żadnej z grup nie częściej niż u 0,5% chorych). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 46

Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
ASPIRE (NCT01080391)	Do 47 mies.	Martwica kości żuchwy	2 (0,5)	392	2 (0,5)	389	0,99 (0,14; 7,08)	-0,00004 (-0,01; 0,01)	NIE
		Ból pleców	1 (0,3)	392	2 (0,5)	389	0,49 (0,04; 5,48)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
		Ból kończyn	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Ból kości	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Ból mięśniowo-szkieletowy	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Oslabienie mięśni	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Złamanie patologiczne	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Ból okolicy lędźwiowej	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Ból stawów	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Kompresja krążka międzykręgowego	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie pochewki ścięgna	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie stawów	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zespół stożka rotatorów	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Ból karku	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Ból spowodowany złamaniem	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Chondrokalcynoza (artropatia pirofosforanowa)	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
Dnawe zapalenie stawów	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE		
Martwica kości	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Opuchnięcie stawu	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zapalenie kości i stawów	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zwężenie kanału kręgowego	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zwężenie kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.5.19. Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych.

Najczęściej występującym zaburzeniem była ostra niewydolność nerek odnotowana u 1,5% chorych w grupie badanej i 1% chorych w grupie kontrolnej. Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 0,3% chorych.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 47
Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych									
<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>	Do 47 mies.	Ostra niewydolność nerek	6 (1,5)	392	4 (1,0)	389	1,50 (0,42; 5,34)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>ASPIRE (NCT01080391)</i>		Niewydolność nerek	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Upośledzenie czynności nerek	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zatrzymanie moczu	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Krwiomocz	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zespół nerczycowy	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Nefropatia	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Przednerkowa niewydolność nerek	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Przewlekła niewydolność nerek	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.10.5.20. Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi występowały nie częściej niż u 0,3% chorych w grupie badanej, a w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego zdarzenia z tej kategorii. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 48
Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi									
ASPIRE (NCT01080391)	Do 47 mies.	Łagodny rozrost stercza	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zapalenie najądrza	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.5.21. Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zdarzeń z kategorii ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Najczęściej zgłaszano występowanie gorączki, tj. 3,6% w grupie badanej oraz u 2,3% w grupie kontrolnej.

W ciągu 1. dnia od podania karfilzomibu u 3,3% chorych odnotowano reakcje związane z infuzją (prawdopodobnie termin zbiorczy).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 49
Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Gorączka	14 (3,6)	392	9 (2,3)	389	1,56 (0,67; 3,66)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
		Progresja choroby	4 (1,0)	392	8 (2,1)	389	0,49 (0,15; 1,64)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Niewydolność wielonarządowa		2 (0,5)	392	1 (0,3)	389	1,99 (0,18; 22,03)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
Astenia		2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE	
Pozasercowy ból w klatce piersiowej		2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE	
Ból w klatce piersiowej		1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE	
Złe samopoczucie		1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE	
Objawy grypopodobne		1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE	
Zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej		1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE	
Zmęczenie		1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE	
Ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego		0 (0,0)	392	4 (1,0)	389	0,13 (0,02; 0,95)	-0,01 (-0,02; 0,0009)	NIE	
Zapalenie błon śluzowych		0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.10.5.22. Badania diagnostyczne

Ciężkie zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych zaobserwowano u pojedynczych chorych w obu grupach (nie częściej niż u 0,5% chorych). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50
Częstość występowania ciężkich zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych									
<i>ASPIRE (NCT01080391)</i>	Do 47 mies.	Dodatni wynik testu na obecność wirusa grypy typu A	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>		Zwiększona aktywność ALAT*	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
<i>ASPIRE (NCT01080391)</i>		Dodatni wynik testu na obecność paciorkowców	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Dodatni wynik testu na obecność syncytialnego wirusa oddechowego	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Nieprawidłowy wynik testu wysiłkowego serca	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Obecność immunoglobuliny monoklonalnej	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Obniżone stężenie hemoglobiny	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zmniejszenie masy ciała	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Dodatni wynik testu na obecność wirusów	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Nieprawidłowa ogólna kondycja fizyczna	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Podwyższone stężenie kreatyniny	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

* aminotransferaza alaninowa

3.10.5.23. Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Zdarzenia niepożądane z kategorii ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach występowały w obu grupach z podobną częstością, dlatego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Zdarzenia te nie występowały częściej niż u 1% chorych.

Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51
Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>		Złamanie kości udowej	4 (1,0)	392	2 (0,5)	389	1,99 (0,36; 10,95)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>ASPIRE (NCT01080391)</i>	Do 47 mies.	Złamanie urazowe	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
		Złamanie biodra	1 (0,3)	392	3 (0,8)	389	0,33 (0,03; 3,18)	-0,01 (-0,02; 0,005)	NIE
		Kompresyjne złamanie kręgosłupa	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Krwiak podtwardówkowy	1 (0,3)	392	1 (0,3)	389	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Uraz pęcherzyka żółciowego	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Wstrząs mózgu	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Wypadek drogowy	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Złamanie kości strzałkowej	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Upadek	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Złamanie kręgu w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	0 (0,0)	392	2 (0,5)	389	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
		Słuczenie	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Uraz śledziony	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Wielokrotne złamania	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Złamanie przecięśniowe	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Złamanie szczęki	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Złamanie szyjki kości udowej	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
Zwichnięcie stawu	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.10.6. Zdarzenia niepożądane

3.10.6.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych między grupami KAR+LEN+DEX względem grupy LEN+DEX nie różniła się istotnie statystycznie. Zdarzenia te odnotowano u zdecydowanej większości chorych w obu grupach, tj. u 97% chorych w grupie badanej oraz u 98% chorych w grupie kontrolnej.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 52
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem									
<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>	Do 47 mies.	Zdarzenia niepożądane ogółem	380 (96,9)	392	380 (97,7)	389	0,75 (0,31; 1,80)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
<i>ASPIRE (NCT01080391)</i>		Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie	363 (92,6)	392	355 (91,3)	389	1,20 (0,72; 2,01)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
<i>ASPIRE (Stewart 2015)</i>		≥3. stopnia nasilenia	328 (83,7)	392	314 (80,7)	389	1,22 (0,85; 1,77)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.10.6.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Istotnie statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną na niekorzyść terapii KAR+LEN+DEX zaobserwowano dla zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem o dowolnym stopniu nasilenia, zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych (w dowolnym stopniu nasilenia, w tym także określanych terminem zbiorczym), zakażeń wirusowych oraz grypy.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem odnotowano u 79% w grupie KAR+LEN+DEX oraz u 70% w grupie LEN+DEX. Poszczególne zdarzenia w ramach tej kategorii nie występowały częściej niż u 50% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe przedstawienie danych.

Tabela 53.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Dowolny	310 (79,1)	392	270 (69,4)	389	1,67 (1,20; 2,31)	0,10 (0,04; 0,16)	TAK
		Zakażenie górnych dróg oddechowych (termin zbiorczy, NEC)	Dowolny	192 (49,0)	392	149 (38,3)	389	1,55 (1,16; 2,06)	0,11 (0,04; 0,18)	TAK
			≥3.	12 (3,1)	392	7 (1,8)	389	1,72 (0,67; 4,42)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Zakażenie dolnych dróg oddechowych (termin zbiorczy)	Dowolny	152 (38,8)	392	115 (29,6)	389	1,51 (1,12; 2,03)	0,09 (0,03; 0,16)	TAK
≥3.			68 (17,3)	392	55 (14,1)	389	1,27 (0,87; 1,88)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE	
ASPIRE (Stewart 2015)		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	112 (28,6)	392	75 (19,3)	389	1,67 (1,20; 2,34)	0,09 (0,03; 0,15)	TAK
			≥3.	7 (1,8)	392	4 (1,0)	389	1,75 (0,51; 6,03)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
		Zapalenie nosogardzieli	Dowolny	84 (21,4)	392	63 (16,2)	389	1,41 (0,98; 2,03)	0,05 (-0,002; 0,11)	NIE
			≥3.	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Zapalenie oskrzeli	Dowolny	74 (18,9)	392	54 (13,9)	389	1,44 (0,98; 2,12)	0,05 (-0,002; 0,10)	NIE
		Zapalenie płuc	Dowolny	68 (17,3)	392	56 (14,4)	389	1,25 (0,85; 1,83)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE
		Zakażenie dróg oddechowych	Dowolny	43 (11,0)	392	39 (10,0)	389	1,11 (0,70; 1,75)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	Zakażenie dróg moczowych		Dowolny	34 (8,7)	392	21 (5,4)	389	1,66 (0,95; 2,92)	0,03 (-0,003; 0,07)	NIE
≥3.		4 (1,0)	392	1 (0,3)	389	4,00 (0,45; 35,95)	0,01 (-0,004; 0,02)	NIE		
ASPIRE (NCT01080391)	Zakażenie wirusowe	Dowolny	24 (6,1)	392	10 (2,6)	389	2,47 (1,17; 5,24)	0,04 (0,01; 0,06)	TAK	
ASPIRE (EMA 2015)	Grypa	Dowolny	23 (5,9)	392	11 (2,8)	389	2,14 (1,03; 4,46)	0,03 (0,002; 0,06)	TAK	
ASPIRE (NCT01080391)	Zapalenie zatok	Dowolny	21 (5,4)	392	14 (3,6)	389	1,52 (0,76; 3,03)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (EMA 2015)		Zakażenie wirusem <i>Herpes</i> (termin zbiorczy)	Dowolny	13 (3,3)	392	19 (4,9)	389	0,67 (0,33; 1,37)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
			≥3.	0 (0,0)	392	1 (0,3)	389	0,13 (0,003; 6,77)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
		Zakażenie opryszczkowe jamy ustnej	Dowolny	6 (1,5)	392	5 (1,3)	389	1,19 (0,36; 3,94)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
		Zakażenie cytomegalowirusem	Dowolny	2 (0,5)	392	0 (0,0)	389	7,35 (0,46; 117,74)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna										

3.10.6.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów). Poszczególne zdarzenia w obrębie tej kategorii nie występowały częściej niż u ok. 4% chorych.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Drugi pierwotny nowotwór (termin zbiorczy)*	Dowolny	16 (4,1)	392	12 (3,1)	389	1,34 (0,62; 2,86)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
			≥3.	7 (1,8)	392	7 (1,8)	389	0,99 (0,34; 2,86)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	NIE
ASPIRE (Stewart 2015)		Inwazyjny drugi pierwotny nowotwór**	Dowolny	11 (2,8)	392	13 (3,3)	389	0,84 (0,37; 1,89)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
			≥3.	9 (2,3)	392	11 (2,8)	389	0,81 (0,33; 1,97)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Nieinwazyjny drugi pierwotny nowotwór***	Dowolny	6 (1,5)	392	6 (1,5)	389	0,99 (0,32; 3,10)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	NIE
			Zespół mielodysplastyczny	3.	1 (0,3)	392	4 (1,0)	389	0,25 (0,03; 2,21)	-0,01 (-0,02; 0,004)
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

**w tym (w malejącej kolejności występowania): zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa, rak okrężnicy, rak jelita grubego, nowotwór złośliwy wątroby, ostra białaczka limfoblastyczna, gruczolakorak, nowotwór przewodu pokarmowego, guz podścieliska przewodu pokarmowego, czerniak złośliwy, nowotwór złośliwy płucnej, przerzutowy rak trzustki, niedrobnokomórkowy rak płuc, gruczolakorak trzustki, rak odbytnicy i rak przejściowokomórkowy

***w tym: rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy oraz rak kolczystokomórkowy skóry

3.10.6.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem (ok. 62% w grupie badanej oraz 57% w grupie kontrolnej). Małopłytkowość, jako jedyne zdarzenie rozpatrywane w ramach tej kategorii,

występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Dotyczy to zarówno terminu zbiorczego, o dowolnym i ≥ 3 . stopniu nasilenia, jak również konkretnego zdarzenia o dowolnym i 4. stopniu nasilenia.

Do najczęściej występujących zdarzeń w grupie badanej zaliczono leukopenię i niedokrwistość, odpowiednio ok. 46% (termin zbiorczy) i ok. 45% (termin zbiorczy) chorych. W grupie badanej częstość występowania tych zdarzeń była zbliżona.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 55.
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego												
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Dowolny	244 (62,2)	392	232 (59,6)	389	1,12 (0,84; 1,49)	0,03 (-0,04; 0,09)	NIE		
		Leukopenia (termin zbiorczy)	Dowolny	179 (45,7)	392	157 (40,4)	389	1,24 (0,94; 1,65)	0,05 (-0,02; 0,12)	NIE		
			≥3.	137 (34,9)	392	119 (30,6)	389	1,22 (0,90; 1,64)	0,04 (-0,02; 0,11)	NIE		
		Leukopenia (ang. <i>hematopoietic leukopenia</i>) (SMQB)**	≥3.	127 (32,4)	392	102 (26,2)	389	1,35 (0,99; 1,84)	0,06 (-0,002; 0,13)	NIE		
			Niedokrwistość (termin zbiorczy)	Dowolny	175 (44,6)	392	157 (40,4)	389	1,19 (0,90; 1,58)	0,04 (-0,03; 0,11)	NIE	
		≥3.		72 (18,4)	392	70 (18,0)	389	1,03 (0,71; 1,48)	0,00 (-0,05; 0,06)	NIE		
		ASPIRE (Stewart 2015)		Niedokrwistość	Dowolny	167 (42,6)	392	155 (39,8)	389	1,12 (0,84; 1,49)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
					≥3.	70 (17,9)	392	67 (17,2)	389	1,04 (0,72; 1,51)	0,01 (-0,05; 0,06)	NIE
		ASPIRE (EMA 2015)		Małopłytkowość (termin zbiorczy)*	Dowolny	127 (32,4)	392	98 (25,2)	389	1,42 (1,04; 1,94)	0,07 (0,01; 0,14)	TAK
					≥3.	78 (19,9)	392	56 (14,4)	389	1,48 (1,01; 2,15)	0,06 (0,002; 0,11)	TAK
ASPIRE (Stewart 2015)		Małopłytkowość	Dowolny	114 (29,1)	392	88 (22,6)	389	1,40 (1,02; 1,94)	0,06 (0,003; 0,13)	TAK		
			≥3.	65 (16,6)	392	48 (12,3)	389	1,41 (0,94; 2,11)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE		
ASPIRE (EMA 2015)			4.	38 (9,7)	392	23 (5,9)	389	1,71 (1,00; 2,93)	0,04 (0,0003; 0,08)	TAK		
ASPIRE (Stewart 2015)		Neutropenia***	Dowolny	148 (37,8)	392	131 (33,7)	389	1,19 (0,89; 1,60)	0,04 (-0,03; 0,11)	NIE		
			≥3.	116 (29,6)	392	103 (26,5)	389	1,17 (0,85; 1,60)	0,03 (-0,03; 0,09)	NIE		
ASPIRE (EMA 2015)		Krwotok (termin zbiorczy)*	Dowolny	68 (17,3)	392	62 (15,9)	389	1,11 (0,76; 1,61)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE		
			≥3.	5 (1,3)	392	9 (2,3)	389	0,55 (0,18; 1,64)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (NCT01080391)		Leukopenia	Dowolny	31 (7,9)	392	21 (5,4)	389	1,50 (0,85; 2,67)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna										

*prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

**SMQB, termin standaryzowany MedDRA obejmujący szeroki zakres przypadków, ang. *Standardized MedDRA Queries, broad (scope)*

***spośród chorych z neutropenią w 4. stopniu nasilenia u 6 w grupie badanej oraz u 4 w grupie kontrolnej wystąpiła jednocześnie posocznica

3.10.6.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania o dowolnym stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (ok 57% i 45% w grupie KAR+LEN+DEX i LEN+DEX). Różnice na niekorzyść KAR+LEN+DEX zaobserwowano również w częstości występowania hipokaliemii (o dowolnym i ≥ 3 . stopniu nasilenia), obniżonego stężenia potasu (termin zbiorczy) ≥ 3 . stopnia nasilenia oraz zespołu rozpadu guza i hipofosfatemii o dowolnych stopniach nasilenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56.
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Dowolny	225 (57,4)	392	175 (45,0)	389	1,65 (1,24; 2,19)	0,12 (0,05; 0,19)	TAK
		Obniżone stężenie fosforu (termin zbiorczy)*	≥3.	145 (37,0)	392	125 (32,1)	389	1,24 (0,92; 1,67)	0,05 (-0,02; 0,12)	NIE
ASPIRE (Stewart 2015)		Hipokaliemia	Dowolny	108 (27,6)	392	52 (13,4)	389	2,46 (1,71; 3,56)	0,14 (0,09; 0,20)	TAK
			≥3.	37 (9,4)	392	19 (4,9)	389	2,03 (1,15; 3,60)	0,05 (0,01; 0,08)	TAK
ASPIRE (EMA 2015)		Obniżone stężenie potasu (termin zbiorczy)*	≥3.	65 (16,6)	392	35 (9,0)	389	2,01 (1,30; 3,11)	0,08 (0,03; 0,12)	TAK
		Zespół rozpadu guza	Dowolny	103 (26,3)	392	66 (17,0)	389	1,74 (1,23; 2,47)	0,09 (0,04; 0,15)	TAK
		Hipokalcemia	Dowolny	63 (16,1)	392	46 (11,8)	389	1,43 (0,95; 2,15)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
		Hipofosfatemia	Dowolny	52 (13,3)	392	29 (7,5)	389	1,90 (1,18; 3,06)	0,06 (0,02; 0,10)	TAK
			≥3.	31 (7,9)	392	18 (4,6)	389	1,77 (0,97; 3,22)	0,03 (-0,001; 0,07)	NIE
		Hiperglikemia	Dowolny	49 (12,5)	392	38 (9,8)	389	1,32 (0,84; 2,07)	0,03 (-0,02; 0,07)	NIE
		Zmniejszenie łaknienia	Dowolny	44 (11,2)	392	35 (9,0)	389	1,28 (0,80; 2,04)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
	Hipomagnezemia	Dowolny	36 (9,2)	392	25 (6,4)	389	1,47 (0,87; 2,50)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE	
		≥3.	3 (0,8)	392	1 (0,3)	389	2,99 (0,31; 28,89)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE	
Obniżone stężenie magnezu (termin zbiorczy)*	≥3.	10 (2,6)	392	13 (3,3)	389	0,76 (0,33; 1,75)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE		
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

3.10.6.6. Zaburzenia psychiczne

Zaburzenia psychiczne ogółem występowały w obu grupach z podobną częstością, tj. u ok. 34% w grupie badanej i ok. 29% w grupie kontrolnej. U chorych z grupy KAR+LEN+DEX znamienne statystycznie częściej, w porównaniu z grupą kontrolną, występował niepokój (odpowiednio u ok. 8% i ok. 4%).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 57.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia psychiczne									
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Ogółem	133 (33,9)	392	111 (28,5)	389	1,29 (0,95; 1,74)	0,05 (-0,01; 0,12)	NIE
		Bezsennaść	77 (19,6)	392	64 (16,5)	389	1,24 (0,86; 1,79)	0,03 (-0,02; 0,09)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Niepokój	31 (7,9)	392	15 (3,9)	389	2,14 (1,14; 4,03)	0,04 (0,01; 0,07)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.10.6.7. Zaburzenia układu nerwowego

Spośród zdarzeń związanych z zaburzeniami układu nerwowego, jedynie ból głowy występował istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie LEN+DEX (odpowiednio u ok. 14% i 8% chorych). Zaburzenia układu nerwowego ogółem odnotowano u ok. 48% chorych w obu grupach.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 58.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu nerwowego										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Dowolny	188 (48,0)	392	188 (48,3)	389	0,99 (0,74; 1,30)	-0,004 (-0,07; 0,07)	NIE
		Neuropatia obwodowa (termin zbiorczy)*	Dowolny	115 (29,3)	392	107 (27,5)	389	1,09 (0,80; 1,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
≥3.			17 (4,3)	392	21 (5,4)	389	0,79 (0,41; 1,53)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE	
ASPIRE (Stewart 2015)		Neuropatia obwodowa**	Dowolny	67 (17,1)	392	66 (17,0)	389	1,01 (0,69; 1,47)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
			≥3.	10 (2,6)	392	12 (3,1)	389	0,82 (0,35; 1,93)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Ból głowy	Dowolny	53 (13,5)	392	31 (8,0)	389	1,81 (1,13; 2,88)	0,06 (0,01; 0,10)	TAK
ASPIRE (NCT01080391)		Zawroty głowy	Dowolny	48 (12,2)	392	44 (11,3)	389	1,09 (0,71; 1,69)	0,01 (-0,04; 0,05)	NIE
		Drżenie	Dowolny	28 (7,1)	392	32 (8,2)	389	0,86 (0,51; 1,45)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
		Parestezja	Dowolny	25 (6,4)	392	23 (5,9)	389	1,08 (0,60; 1,94)	0,00 (-0,03; 0,04)	NIE
		Obwodowa neuropatia czuciowa	Dowolny	22 (5,6)	392	27 (6,9)	389	0,80 (0,45; 1,43)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
	Zaburzenia smaku	Dowolny	13 (3,3)	392	21 (5,4)	389	0,60 (0,30; 1,22)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna										

*prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

**w tym (w malejącej kolejności występowania): obwodowa neuropatia czuciowa, polineuropatia, nerwobóle, obwodowa neuropatia ruchowa, zaburzenia czuciowo-ruchowe, utrata czucia, neuropatia toksyczna

3.10.6.8. Zaburzenia oka

Częstość występowania zaburzeń oka ogółem była większa u chorych z grupy KAR+LEN+DEX niż z grupy LEN+DEX (odpowiednio ok. 26% i 18%), a różnica między grupami była istotnie statystycznie. Poszczególne zdarzenia zgłaszane w obrębie tej kategorii zgłaszano ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 59.
Częstość występowania zaburzeń oka

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia oka									
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zaburzenia oka ogółem	103 (26,3)	392	70 (18,0)	389	1,62 (1,15; 2,29)	0,08 (0,02; 0,14)	TAK
ASPIRE (NCT01080391)		Zaćma	32 (8,2)	392	25 (6,4)	389	1,29 (0,75; 2,23)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
		Niewyraźne widzenie	22 (5,6)	392	15 (3,9)	389	1,48 (0,76; 2,90)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.10.6.9. Zaburzenia serca

Zaburzenia serca ogółem zgłaszano u ok. 22% i 19% chorych, odpowiednio w grupie KAR+LEN+DEX i LEN+DEX. Zawał mięśnia sercowego (termin zbiorczy) o dowolnym stopniu nasilenia był jedynym zaburzeniem serca, które występował istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio ok. 4% i 1% chorych). W przypadku pozostałych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zdarzenia związane z niewydolnością serca ustąpiły u ponad 60% chorych z grupy KAR+LEN+DEX. Niewydolność serca zazwyczaj pojawiała się we wczesnym okresie leczenia karfilzomibem, a zatem jest mało prawdopodobne, aby zdarzenia te były związane ze skumulowaną toksycznością leku. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia dla grupy badanej przypadła na 3/4 cykl, natomiast w grupie kontrolnej na 9/10 cykl leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60.
Częstość występowania zaburzeń serca

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia serca										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zaburzenia serca ogółem	Dowolny	85 (21,7)	392	72 (18,5)	389	1,22 (0,86; 1,73)	0,03 (-0,02; 0,09)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Zaburzenia rytmu serca (termin zbiorczy)*	Dowolny	65 (16,6)	392	59 (15,2)	389	1,11 (0,76; 1,63)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE
			≥3.	21 (5,4)	392	20 (5,1)	389	1,04 (0,56; 1,96)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
ASPIRE (Stewart 2015)		Niewydolność serca**	Dowolny	25 (6,4)	392	16 (4,1)	389	1,59 (0,83; 3,02)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
			≥3.	15 (3,8)	392	7 (1,8)	389	2,17 (0,88; 5,39)	0,02 (-0,003; 0,04)	NIE
		Choroba niedokrwienna serca***	Dowolny	23 (5,9)	392	18 (4,6)	389	1,28 (0,68; 2,42)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
			≥3.	13 (3,3)	392	8 (2,1)	389	1,63 (0,67; 3,99)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Zawał mięśnia sercowego (termin zbiorczy)*	Dowolny	14 (3,6)	392	5 (1,3)	389	2,84 (1,01; 7,98)	0,02 (0,001; 0,04)	TAK
			≥3.	10 (2,6)	392	4 (1,0)	389	2,52 (0,78; 8,10)	0,02 (-0,003; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

**w tym (w malejącej kolejności występowania): zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, niewydolność serca i płuc, ostry obrzęk płuc, przekrwienie wątroby, ostra niewydolność serca, niewydolność prawokomorowa serca

***w tym (w malejącej kolejności występowania): dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, świeży zawał mięśnia sercowego, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, choroba wieńcowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, zamknięcie tętnicy wieńcowej, podwyższone stężenie troponiny/troponiny T, ostry zespół wieńcowy, nieprawidłowe wyniki testu wysiłkowego serca, kardiomiopatia indukowana stresem, niestabilna dusznica bolesna, zwężenie tętnicy wieńcowej, zaburzenia odcinka ST-T w EKG (elektrokardiografia), nieprawidłowy załamek T w EKG

3.10.6.10. Zaburzenia naczyniowe

Zaburzenia naczyniowe o dowolnym stopniu nasilenia występowały znamienne statystycznie częściej w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie kontrolnej, odpowiednio u ok. 38% i 25% chorych. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy badanej zaobserwowano również w przypadku nadciśnienia (w tym określanego terminem zbiorczym) o dowolnym (maks. 16% w grupie badanej i maks. ok. 8% w grupie kontrolnej) i ≥ 3 . stopniu nasilenia (maks. 6% w grupie badanej i maks. ok. 2% w grupie kontrolnej) oraz żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych o dowolnym stopniu nasilenia (odpowiednio ok. 15% i 9% w grupie badanej i kontrolnej).

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 61.
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia naczyniowe										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Dowolny	148 (37,8)	392	98 (25,2)	389	1,80 (1,33; 2,45)	0,13 (0,06; 0,19)	TAK
		Nadciśnienie (termin zbiorczy)*	Dowolny	62 (15,8)	392	32 (8,2)	389	2,10 (1,33; 3,29)	0,08 (0,03; 0,12)	TAK
≥3.			22 (5,6)	392	8 (2,1)	389	2,83 (1,25; 6,44)	0,04 (0,01; 0,06)	TAK	
ASPIRE (Stewart 2015)		Nadciśnienie	Dowolny	56 (14,3)	392	27 (6,9)	389	2,23 (1,38; 3,62)	0,07 (0,03; 0,12)	TAK
			≥3.	17 (4,3)	392	7 (1,8)	389	2,47 (1,01; 6,03)	0,03 (0,001; 0,05)	TAK
ASPIRE (EMA 2015)		Żyłne zaburzenia zakrzepowozatorowe ogółem (termin zbiorczy)	Dowolny	60 (15,3)	392	35 (9,0)	389	1,83 (1,17; 2,85)	0,06 (0,02; 0,11)	TAK
			≥3.	22 (5,6)	392	15 (3,9)	389	1,48 (0,76; 2,90)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
ASPIRE (Stewart 2015)		Zakrzepica żył głębokich	Dowolny	26 (6,6)	392	15 (3,9)	389	1,77 (0,92; 3,40)	0,03 (-0,003; 0,06)	NIE
			≥3.	7 (1,8)	392	4 (1,0)	389	1,75 (0,51; 6,03)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	Dowolny	11 (2,8)	392	6 (1,5)	389	1,84 (0,67; 5,03)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
	Zakrzepowe zapalenie żył		Dowolny	8 (2,0)	392	3 (0,8)	389	2,68 (0,71; 10,18)	0,01 (-0,004; 0,03)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)	Niedociśnienie	Dowolny	24 (6,1)	392	21 (5,4)	389	1,14 (0,63; 2,09)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna										

*prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

3.10.6.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio u ok. 56% i ok. 42%) oraz kaszel o dowolnym stopniu nasilenia (odpowiednio ok. 29% i 17%).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 62.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Dowolny	218 (55,6)	392	162 (41,6)	389	1,76 (1,32; 2,33)	0,14 (0,07; 0,21)	TAK
ASPIRE (Stewart 2015)		Kaszel	Dowolny	113 (28,8)	392	67 (17,2)	389	1,95 (1,38; 2,74)	0,12 (0,06; 0,17)	TAK
			≥3.	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Duszność (termin zbiorczy, wysokiej kategorii, ang. <i>High Level Term</i>)	Dowolny	89 (22,7)	392	70 (18,0)	389	1,34 (0,94; 1,90)	0,05 (-0,01; 0,10)	NIE
			≥3.	12 (3,1)	392	8 (2,1)	389	1,50 (0,61; 3,72)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
ASPIRE (Stewart 2015)		Duszność	Dowolny	76 (19,4)	392	58 (14,9)	389	1,37 (0,94; 2,00)	0,04 (-0,01; 0,10)	NIE
			≥3.	11 (2,8)	392	7 (1,8)	389	1,58 (0,60; 4,11)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Ból jamy ustnej i gardła	Dowolny	28 (7,1)	392	21 (5,4)	389	1,35 (0,75; 2,42)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
			Duszność wysiłkowa	Dowolny	21 (5,4)	392	17 (4,4)	389	1,24 (0,64; 2,39)	0,01 (-0,02; 0,04)
ASPIRE (Stewart 2015)		Zatorowość płucna	Dowolny	14 (3,6)	392	9 (2,3)	389	1,56 (0,67; 3,66)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
	≥3.		12 (3,1)	392	9 (2,3)	389	1,33 (0,56; 3,20)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna										

3.10.6.12. Zaburzenia żołądka i jelit

W częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit ogółem o dowolnym stopniu nasilenia zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicę na niekorzyść grupy badanej (odpowiednio ok. 66% i 57% chorych w grupie badanej i kontrolnej).

Najczęściej występującym zdarzeniem była biegunka, która istotnie statystycznie częściej pojawiała się w grupie KAR+LEN+DEX (ok. 42%) niż w grupie LEN+DEX (ok. 34%).

U większej liczby chorych z grupy badanej niż z grupy kontrolnej zaobserwowano również nudności (odpowiednio u ok. 20% i 14%) i ból nadbrzusza (odpowiednio ok. 8% i 6%), co do których również odnotowano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia żołądka i jelit										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem (termin zbiorczy)*	Dowolny	260 (66,3)	392	220 (56,6)	389	1,51 (1,13; 2,02)	0,10 (0,03; 0,17)	TAK
ASPIRE (Stewart 2015)		Biegunka	Dowolny	166 (42,3)	392	131 (33,7)	389	1,45 (1,08; 1,93)	0,09 (0,02; 0,15)	TAK
			≥3.	15 (3,8)	392	16 (4,1)	389	0,93 (0,45; 1,90)	-0,003 (-0,03; 0,02)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Zaparcia	Dowolny	79 (20,2)	392	67 (17,2)	389	1,21 (0,85; 1,74)	0,03 (-0,03; 0,08)	NIE
			≥3.	1 (0,3)	392	2 (0,5)	389	0,49 (0,04; 5,48)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Nudności	Dowolny	78 (19,9)	392	55 (14,1)	389	1,51 (1,03; 2,20)	0,06 (0,01; 0,11)	TAK
		Wymioty	Dowolny	47 (12,0)	392	32 (8,2)	389	1,52 (0,95; 2,44)	0,04 (-0,005; 0,08)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Ból brzucha	Dowolny	32 (8,2)	392	25 (6,4)	389	1,29 (0,75; 2,23)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
		Ból nadbrzusza	Dowolny	25 (6,4)	392	11 (2,8)	389	2,34 (1,14; 4,83)	0,04 (0,01; 0,06)	TAK
		Niestrawność	Dowolny	23 (5,9)	392	20 (5,1)	389	1,15 (0,62; 2,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna										

*prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

3.10.6.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami w przypadku zaburzeń wątroby i dróg żółciowych. Zdarzenia nie występowały częściej niż u 2% chorych w żadnej z grup.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 64
Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Toksyczność wątroby i niewydolność wątroby (termin zbiorczy)*	Dowolny	8 (2,0)	392	2 (0,5)	389	4,03 (0,85; 19,11)	0,02 (-0,0004; 0,03)	NIE
			≥3.	2 (0,5)	392	1 (0,3)	389	1,99 (0,18; 22,03)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w tym: niewydolność wątroby, zwłóknienie i marskość wątroby i inne schorzenia związane z uszkodzeniem wątroby

3.10.6.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach, odpowiednio ok. 39% i 33% w grupie badanej i kontrolnej. Świąd oraz rumień, jako jedyne zdarzenia z tej kategorii (występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej). Świąd odnotowano u ok. 8% chorych w grupie badanej oraz 4% w grupie kontrolnej, natomiast rumień u ok. 8% chorych w grupie badanej oraz 3% w grupie kontrolnej

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65.
Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
ASPIRE (EMA 2015)	~30 mies.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	151 (38,5)	392	129 (33,2)	389	1,26 (0,94; 1,69)	0,05 (-0,01; 0,12)	NIE
		Wysypka	52 (13,3)	392	60 (15,4)	389	0,84 (0,56; 1,25)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Świąd	30 (7,7)	392	16 (4,1)	389	1,93 (1,04; 3,60)	0,04 (0,003; 0,07)	TAK
		Rumień	30 (7,7)	392	12 (3,1)	389	2,60 (1,31; 5,16)	0,05 (0,01; 0,08)	TAK
		Nadmierna potliwość	26 (6,6)	392	18 (4,6)	389	1,46 (0,79; 2,72)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna									

3.10.6.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą KAR+LEN+DEX a grupą LEN+DEX w zakresie występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. Ogółem zdarzenia te zgłaszano u ok. 58% i 56% chorych, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej.

Tabel poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 66.
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Dowolny	226 (57,7)	392	216 (55,5)	389	1,09 (0,82; 1,45)	0,02 (-0,05; 0,09)	NIE
ASPIRE (Stewart 2015)		Skurcze mięśni	Dowolny	104 (26,5)	392	82 (21,1)	389	1,35 (0,97; 1,88)	0,05 (-0,01; 0,11)	NIE
			≥3.	4 (1,0)	392	3 (0,8)	389	1,33 (0,29; 5,97)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Ból pleców	Dowolny	67 (17,1)	392	78 (20,1)	389	0,82 (0,57; 1,18)	-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE
			≥3.	5 (1,3)	392	8 (2,1)	389	0,62 (0,20; 1,90)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Ból stawów	Dowolny	49 (12,5)	392	51 (13,1)	389	0,95 (0,62; 1,44)	-0,01 (-0,05; 0,04)	NIE
		Ból kończyn	Dowolny	46 (11,7)	392	41 (10,5)	389	1,13 (0,72; 1,76)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE
		Ból kości	Dowolny	40 (10,2)	392	36 (9,3)	389	1,11 (0,69; 1,79)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)		Oslabienie mięśni	Dowolny	27 (6,9)	392	22 (5,7)	389	1,23 (0,69; 2,21)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Dowolny	23 (5,9)	392	28 (7,2)	389	0,80 (0,45; 1,42)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
	Ból mięśniowo-szkieletowy	Dowolny	25 (6,4)	392	34 (8,7)	389	0,71 (0,42; 1,22)	0,02 (-0,06; 0,01)	NIE	
	Ból mięśni	Dowolny	22 (5,6)	392	22 (5,7)	389	0,99 (0,54; 1,82)	-0,0004 (-0,03; 0,03)	NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna										

3.10.6.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zaburzenia nerek i dróg moczowych występowały z podobną częstością w obu grupach (ok. 16% w grupie badanej i ok 14% w grupie kontrolnej). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 67.
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	Dowolny	61 (15,6)	392	53 (13,6)	389	1,17 (0,78; 1,74)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Ostra niewydolność nerek (termin zbiorczy)*	Dowolny	70 (17,9)	392	51 (13,1)	389	1,44 (0,97; 2,13)	0,05 (-0,003; 0,10)	NIE
			≥3.	18 (4,6)	392	15 (3,9)	389	1,20 (0,60; 2,42)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
ASPIRE (Stewart 2015)		Ostra niewydolność nerek**	Dowolny	33 (8,4)	392	28 (7,2)	389	1,19 (0,70; 2,00)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
			≥3.	13 (3,3)	392	12 (3,1)	389	1,08 (0,49; 2,39)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

**w tym (w malejącej kolejności występowania): niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, azotemia, skąpomocz, bezmocz, nefropatia toksyczna, przednerkowa niewydolność nerek, prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii – różnice w danych między publikacją *EMA 2015* oraz *Stewart 2015* nie są znane

3.10.6.17. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach (ok. 69% w grupie badanej i 62% w grupie kontrolnej). Jedynymi zdarzeniami, dla których odnotowano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania na niekorzyść KAR+LEN+DEX były gorączka o dowolnym stopniu nasilenia (ok. 29% i 21% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej) oraz dreszcze o dowolnym stopniu nasilenia (ok. 6% i 2% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).

W grupie badanej, reakcje związane z infuzją (termin zbiorczy) o dowolnym stopniu nasilenia zaobserwowane w ciągu 1. dnia od podania karfilzomibu, wystąpiły u ok. 42% chorych, natomiast o ≥ 3 . stopniu nasilenia – u ok. 4% chorych. Z kolei, w ciągu 1. dnia od 1. podania karfilzomibu, zdarzenia te, o dowolnym stopniu nasilenia, odnotowano u ok. 7% chorych.

Szczegółowe dane dotyczące zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Dowolny	269 (68,6)	392	242 (62,2)	389	1,33 (0,99; 1,79)	0,06 (-0,003; 0,13)	NIE
ASPIRE (Stewart 2015)		Zmęczenie	Dowolny	129 (32,9)	392	119 (30,6)	389	1,11 (0,82; 1,50)	0,02 (-0,04; 0,09)	NIE
			≥3.	30 (7,7)	392	25 (6,4)	389	1,21 (0,70; 2,09)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Gorączka	Dowolny	112 (28,6)	392	81 (20,8)	389	1,52 (1,10; 2,11)	0,08 (0,02; 0,14)	TAK
			≥3.	7 (1,8)	392	2 (0,5)	389	3,52 (0,73; 17,04)	0,01 (-0,002; 0,03)	NIE
Obrzęk obwodowy		Dowolny	85 (21,7)	392	75 (19,3)	389	1,16 (0,82; 1,64)	0,02 (-0,03; 0,08)	NIE	
		≥3.	5 (1,3)	392	2 (0,5)	389	2,50 (0,48; 12,96)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	
ASPIRE (EMA 2015)		Astenia	Dowolny	73 (18,6)	392	56 (14,4)	389	1,36 (0,93; 1,99)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
ASPIRE (NCT01080391)	Dreszcze	Dowolny	25 (6,4)	392	9 (2,3)	389	2,88 (1,32; 6,24)	0,04 (0,01; 0,07)	TAK	
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna										

3.10.6.18. Badania diagnostyczne

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w tej kategorii była obniżona całkowita liczba neutrofilów o ≥ 3 . stopniu nasilenia. Zdarzenie to występowało z podobną częstością w obu grupach (ok. 45% w grupie KAR+LEN+DEX i 43% w grupie LEN+DEX).

Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy badanej zaobserwowano natomiast dla zdarzeń ≥ 3 . stopnia nasilenia takich jak: obniżona liczba płytek krwi (termin zbiorczy) (ok. 29% vs 19%), zwiększona aktywność ALAT / AspAT (ok. 6% vs 3%), zwiększone stężenie bilirubiny (ok. 5% vs 2%) oraz nieprawidłowe wyniki badań wątroby ogółem (termin zbiorczy) (ok. 5% i 1%). W tym ostatnim przypadku, znamiennej statystycznie różnicę z przewagą chorych z grupy badanej odnotowano również dla zdarzeń o dowolnym nasileniu (ok. 13% vs 8%).

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 69.
Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Obniżona całkowita liczba neutrofilów (termin zbiorczy)*	≥3.	177 (45,2)	392	167 (42,9)	389	1,09 (0,82; 1,45)	0,02 (-0,05; 0,09)	NIE
		Nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych ogółem	Dowolny	144 (36,7)	392	132 (33,9)	389	1,13 (0,84; 1,52)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
		Obniżona liczba płytek krwi (termin zbiorczy)*	≥3.	114 (29,1)	392	75 (19,3)	389	1,72 (1,23; 2,40)	0,10 (0,04; 0,16)	TAK
		Nieprawidłowe wyniki badań wątroby ogółem (termin zbiorczy)*	Dowolny	50 (12,8)	392	32 (8,2)	389	1,63 (1,02; 2,60)	0,05 (0,002; 0,09)	TAK
≥3.			19 (4,8)	392	5 (1,3)	389	3,91 (1,45; 10,59)	0,04 (0,01; 0,06)	TAK	
ASPIRE (Stewart 2015)		Podwyższone stężenie kreatyniny	Dowolny	26 (6,6)	392	18 (4,6)	389	1,46 (0,79; 2,72)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
			≥3.	4 (1,0)	392	1 (0,3)	389	4,00 (0,45; 35,95)	0,01 (-0,004; 0,02)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)		Zwiększona aktywność ALAT / AspAT	≥3.	24 (6,1)	392	11 (2,8)	389	2,24 (1,08; 4,64)	0,03 (0,004; 0,06)	TAK
		Zwiększone stężenie bilirubiny	≥3.	21 (5,4)	392	7 (1,8)	389	3,09 (1,30; 7,35)	0,04 (0,01; 0,06)	TAK
ASPIRE (NCT01080391)		Obniżona liczba neutrofilów	Dowolny	20 (5,1)	392	22 (5,7)	389	0,90 (0,48; 1,67)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
	Zwiększona aktywność ALAT	Dowolny	20 (5,1)	392	15 (3,9)	389	1,34 (0,68; 2,66)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE	
ASPIRE (EMA 2015)	Podwyższone stężenie kreatyniny	≥3.	18 (4,6)	392	14 (3,6)	389	1,29 (0,63; 2,63)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (NCT), waga punktu końcowego - krytyczna										

*prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

3.10.6.19. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach. Zdarzenia te zgłaszano u ok. 20% chorych w grupie badanej oraz 17% chorych w grupie kontrolnej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 70.
Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	Dowolny	77 (19,6)	392	66 (17,0)	389	1,20 (0,83; 1,72)	0,03 (-0,03; 0,08)	NIE
		Reakcja anafilaktyczna	1.	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej	3.	1 (0,3)	392	0 (0,0)	389	7,33 (0,15; 369,56)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.11. Ocena bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX w podgrupach

Analizę bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX względem LEN+DEX w podgrupach przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

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

W przypadku punktów końcowych, którym przypisano w publikacji określenia: termin standaryzowany MedDRA obejmujący szeroki zakres przypadków (SMQB, ang. *Standardized MedDRA Queries, broad (scope)*) lub obejmujący wąski zakres przypadków (SMQN, ang. *Standardized MedDRA Queries, narrow (scope)*), terminy te uwzględniono również w zestawieniu wyników. Z kolei określenie „termin zbiorczy” zostało zastosowane dla zdarzeń, które opisano w publikacjach jako *grouped terms* oraz w przypadkach, gdy prawdopodobnie dotyczyły one terminu określającego zbiorcze zdarzenia niepożądane w danej kategorii.

W publikacji *EMA 2015* podano informację, że faza główna badania *ASPIRE* trwała 3 lata i 11 miesięcy (maksymalnie 47 miesięcy) – ze względu na brak innych danych przyjęto taki okres obserwacji. Data odcięcia danych przypadła na 16 czerwca 2014 roku. Czas leczenia różnił się jednak istotnie między grupami (odpowiednio 88 tygodni w grupie badanej oraz 57 tygodni w grupie kontrolnej), w związku z czym odstąpiono od obliczenia wartości NNT lub NNH.

3.11.1. Zgony

Ocenę częstości występowania zgonów przedstawioną przez autorów badania w ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono dla podgrup w zależności od wieku, liczby wcześniejszych terapii, ryzyka cytogenetycznego na początku badania oraz nawrotu choroby.

W żadnej z wymienionych podgrup nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy między grupą KAR+LEN+DEX a LEN+DEX odnośnie występowania zgonów, niezależnie od tego kiedy oceniano zdarzenie, a odsetek zgonów nie przekroczył w żadnej z podgrup 15%.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższych tabelach.

Tabela 71
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zgon										
ASPIRE (Palumbo 2015)	Do 47 mies.	Wiek [lata]	<70	15 (5,2)	289	20 (7,2)	277	0,70 (0,35; 1,40)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
			≥70	15 (14,6)	103	13 (11,6)	112	1,30 (0,59; 2,88)	0,03 (-0,06; 0,12)	NIE
ASPIRE (Dimopoulos 2015)		Liczba wcześniejszych terapii	1	9 (4,9)	182	9 (5,8)	154	0,84 (0,32; 2,17)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
			≥2	21 (10,0)	210	24 (10,2)	235	0,98 (0,53; 1,81)	-0,002 (-0,06; 0,05)	NIE
ASPIRE (Ludwig 2016)		Nawrót	Wczesny nawrót	9 (10,5)	86	8 (11,4)	70	0,91 (0,33; 2,49)	-0,01 (-0,11; 0,09)	NIE
			Wczesny nawrót po przeszczepieniu	2 (4,3)	47	4 (8,7)	46	0,47 (0,08; 2,68)	-0,04 (-0,14; 0,06)	NIE
Zgon w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku										
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)	Do 47 mies.	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania	Duże	4 (8,7)	46	2 (3,9)	51	2,33 (0,41; 13,38)	0,05 (-0,05; 0,15)	NIE
			Pośrednie	9 (6,2)	146	12 (7,1)	168	0,85 (0,35; 2,09)	-0,01 (-0,06; 0,05)	NIE
			Nieznane	17 (8,5)	200	19 (11,2)	170	0,74 (0,37; 1,47)	-0,03 (-0,09; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego - krytyczna										

Ocenie poddano także zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonów w podgrupie chorych z ASCT w przeszłości oraz z ASCT w przeszłości i kwalifikacją do badania w czasie pierwszego nawrotu. Występowały one nie częściej niż u 6% chorych. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

Ponadto w publikacji *Palumbo 2015*, spośród 9 chorych ≥ 70 r.ż. z grupy KAR+LEN+DEX, u których zaobserwowano zdarzenie niepożądane – niewydolność serca, u 2 chorych odnotowano zgon. Zdarzenie to uznano za niezwiązane z zastosowaniem karfilzomibu.

Tabela 72

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu									
ASPIRE (Hari 2016)	Do 47 mies.	ASCT w przeszłości	12 (5,6)	215	9 (4,0)	224	1,41 (0,58; 3,42)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
		ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu	1 (1,1)	87	2 (2,6)	77	0,44 (0,04; 4,91)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dot. ciężkich zdarzeń niepożądanych w podgrupach chorych w zależności od pochodzenia oraz stanu sprawności w skali ECOG. Częściej występowały one w grupie badanej (ok. 59-61%) niż w grupie kontrolnej (ok. 52-54%), poza podgrupą chorych ze stanem sprawności w skali ECOG równym 2, gdzie zdarzenia te częściej obserwowano w grupie LEN+DEX (ok. 68%) niż KAR+LEN+DEX (ok. 60%).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 73
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Pochodzenie	Ameryka Północna	50 (59,5)*	84	47 (54,0)*	87	1,25 (0,68; 2,29)	0,06 (-0,09; 0,20)	NIE
			Europa	179 (59,3)	302	151 (52,4)*	288	1,32 (0,95; 1,83)	0,07 (-0,01; 0,15)	NIE
		Stan sprawności w skali ECOG	0	97 (59,1)	164	92 (52,9)	174	1,29 (0,84; 1,99)	0,06 (-0,04; 0,17)	NIE
			1	115 (60,8)	189	95 (52,5)	181	1,41 (0,93; 2,13)	0,08 (-0,02; 0,18)	NIE
			2	23 (59,0)	39	23 (67,6)	34	0,69 (0,26; 1,80)	-0,09 (-0,31; 0,13)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*obliczone odsetki nie są spójne ze źródłem, ale możliwie najbardziej dopasowane

3.11.3. Zdarzenia niepożądane

Odsetki odnotowanych zdarzeń niepożądanych były w obu grupach bardzo zbliżone i wystąpiły u niemal wszystkich chorych, z tego powodu nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Wyjątkiem była podgrupa chorych z ASCT w przeszłości, gdzie w grupie KAR+LEN+DEX częściej obserwowano zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia nasilenia niż w grupie LEN+DEX (odpowiednio u 87% i 80% chorych).

Ponadto w podgrupie chorych leczonych wcześniej >1 terapią nie zaobserwowano różnic występujących minimum 5% częściej w jednej z analizowanych grup w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem										
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Pochodzenie	Ameryka Północna	84 (100,0)	84	87 (100,0)	87	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
			Europa	272 (90,1)*	302	254 (88,2)*	288	1,21 (0,72; 2,04)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Stan sprawności w skali ECOG	0	161 (98,2)	164	173 (99,4)	174	0,31 (0,03; 3,01)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
			1	181 (95,8)	189	173 (95,6)	181	1,05 (0,38; 2,85)	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
			2	38 (97,4)	39	34 (100,0)	34	0,37 (0,01; 9,44)	-0,03 (-0,10; 0,05)	NIE
ASPIRE (Hari 2016)	Do 47 mies.	ASCT	ASCT w przeszłości	212 (98,6)	215	217 (96,9)	224	2,28 (0,58; 8,93)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
			ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu	87 (100,0)	87	76 (98,7)	77	3,43 (0,14; 85,48)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
ASPIRE (Ludwig 2016)	Do 47 mies.	Nawrót	Wczesny nawrót	85 (98,8)	86	70 (100,0)	70	0,40 (0,02; 10,08)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
			Wczesny nawrót po przeszczepieniu	47 (100,0)	47	44 (95,7)	46	5,34 (0,25; 114,26)	0,04 (-0,03; 0,11)	NIE
Zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia nasilenia										
ASPIRE (Palumbo 2015)	Do 47 mies.	Wiek [lata]	<70	236 (81,7)	289	215 (77,6)	277	1,28 (0,85; 1,94)	0,04 (-0,03; 0,11)	NIE
			≥70	92 (89,3)	103	99 (88,4)	112	1,10 (0,47; 2,57)	0,01 (-0,07; 0,09)	NIE
ASPIRE (Dimopoulos 2015)	Do 47 mies.	Liczba wcześniejszych terapii	1	156 (85,7)	182	123 (79,9)	154	1,51 (0,85; 2,68)	0,06 (-0,02; 0,14)	NIE
			≥2	172 (81,9)	210	191 (81,3)	235	1,04 (0,64; 1,69)	0,01 (-0,07; 0,08)	NIE
		ASCT	ASCT w przeszłości	188 (87,4)	215	178 (79,5)	224	1,80 (1,07; 3,02)	0,08 (0,01; 0,15)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>ASPIRE (Hari 2016)</i>			ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu	79 (90,8)	87	63 (81,8)	77	2,19 (0,87; 5,56)	0,09 (-0,02; 0,20)	NIE
<i>ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)</i>		Ryzyko cytogenetyczne na początku badania	Duże	41 (89,1)	46	40 (78,4)	51	2,25 (0,72; 7,07)	0,11 (-0,04; 0,25)	NIE
			Pośrednie	125 (85,6)	146	142 (84,5)	168	1,09 (0,58; 2,03)	0,01 (-0,07; 0,09)	NIE
			Nieznane	162 (81,0)	200	132 (77,6)	170	1,23 (0,74; 2,03)	0,03 (-0,05; 0,12)	NIE
<i>ASPIRE (Ludwig 2016)</i>		Nawrót	Wczesny nawrót	70 (81,4)	86	63 (90,0)	70	0,49 (0,19; 1,26)	-0,09 (-0,19; 0,02)	NIE
			Wczesny nawrót po przeszczepieniu	40 (85,1)	47	39 (84,8)	46	1,03 (0,33; 3,20)	0,00 (-0,14; 0,15)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne), waga punktu końcowego - krytyczna										

*obliczone odsetki nie są spójne ze źródłem, ale możliwie najbardziej dopasowane

3.11.3.1. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zakażenie dróg oddechowych ≥ 3 . stopnia nasilenia były znamienne statystycznie częściej obserwowane w grupie badanej (ok. 11% chorych) niż w grupie kontrolnej (nieodnotowane u żadnego chorego) u chorych z wczesnym nawrotem po przeszczepieniu. W pozostałych podgrupach nie wystąpiły istotne statystycznie różnice dotyczące zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 75
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>ASPIRE (Palumbo 2015)</i>	Do 47 mies.	Zapalenie płuc ≥3. stopnia nasilenia	Wiek [lata]	<70	33 (11,4)	289	25 (9,0)	277	1,30 (0,75; 2,25)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
≥70				16 (15,5)	103	16 (14,3)	112	1,10 (0,52; 2,34)	0,01 (-0,08; 0,11)	NIE	
<i>ASPIRE (Dimopoulos 2015)</i>			Liczba wcześniejszych terapii	1	22 (12,1)	182	16 (10,4)	154	1,19 (0,60; 2,35)	0,02 (-0,05; 0,08)	NIE
				≥2	27 (12,9)	210	25 (10,6)	235	1,24 (0,69; 2,21)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
<i>ASPIRE (Ludwig 2016)</i>		Zakażenie dróg oddechowych ≥3. stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	8 (4,4)	182	3 (1,9)	154	2,31 (0,60; 8,88)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
				≥2	8 (3,8)	210	5 (2,1)	235	1,82 (0,59; 5,66)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
			Nawrót	Wczesny nawrót	2 (2,3)	86	1 (1,4)	70	1,64 (0,15; 18,50)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
				Wczesny nawrót po przeszczepieniu	5 (10,6)	47	0 (0,0)	46	7,91 (1,32; 47,52)	0,11 (0,01; 0,20)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.11.3.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W podgrupie chorych ≥ 70 . r.ż. odnotowano istotnie statystycznie więcej przypadków neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 37% i 23% chorych). Podobną różnicę na niekorzyść grupy badanej zaobserwowano odnośnie małopłytkowości w podgrupie mężczyzn (37% chorych w grupie badanej i 28% chorych w grupie kontrolnej) oraz u chorych ze stanem sprawności w skali ECOG o wartości 0 (32% chorych w grupie badanej i 21% chorych w grupie kontrolnej).

W pozostałych przypadkach nie wystąpiły znamienne statystycznie różnice między grupami.

W grupie KAR+LEN+DEX neutropenia była jedynym zdarzeniem niepożądanym ≥ 3 . stopnia nasilenia, które zaobserwowano z co najmniej 5% większą częstością w grupie chorych stosujących wcześniej ≥ 2 terapie (ok. 32% chorych) niż 1 terapię (ok. 26% chorych).

Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 76
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Neutropenia (termin zbiorczy w ocenie sponsora)	Płeć	Kobiety	79 (43,6)	181	64 (39,8)	16 ₁	1,17 (0,76; 1,81)	0,04 (-0,07; 0,14)	NIE
				Mężczyźni	87 (41,2)	211	83 (36,4)	22 ₈	1,23 (0,83; 1,80)	0,05 (-0,04; 0,14)	NIE
			Stan sprawności w skali ECOG	0	72 (43,9)	164	72 (41,4)	17 ₄	1,11 (0,72; 1,71)	0,03 (-0,08; 0,13)	NIE
				1	79 (41,8)	189	64 (35,4)	18 ₁	1,31 (0,86; 2,00)	0,06 (-0,03; 0,16)	NIE
				2	15 (38,5)	39	11 (32,4)	34	1,31 (0,50; 3,43)	0,06 (-0,16; 0,28)	NIE
ASPIRE (Palumbo 2015)		Wiek [lata]	<70	78 (27,0)	289	77 (27,8)	27 ₇	0,96 (0,66; 1,39)	-0,01 (-0,08; 0,07)	NIE	
≥70			38 (36,9)	103	26 (23,2)	11 ₂	1,93 (1,07; 3,50)	0,14 (0,02; 0,26)	TAK		
ASPIRE (Dimopoulos 2015)		Neutropenia ≥3. stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	48 (26,4)	182	34 (22,1)	15 ₄	1,26 (0,76; 2,09)	0,04 (-0,05; 0,13)	NIE
≥2				68 (32,4)	210	69 (29,4)	23 ₅	1,15 (0,77; 1,72)	0,03 (-0,06; 0,12)	NIE	
ASPIRE (Ludwig 2016)		Nawrót	Wczesny nawrót	26 (30,2)	86	20 (28,6)	70	1,08 (0,54; 2,17)	0,02 (-0,13; 0,16)	NIE	
			Wczesny nawrót po przeszczepieniu	21 (44,7)	47	16 (34,8)	46	1,51 (0,66; 3,49)	0,10 (-0,10; 0,30)	NIE	
			Wiek [lata]	<70	45 (15,6)	289	44 (15,9)	27 ₇	0,98 (0,62; 1,54)	-0,003 (-0,06; 0,06)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (Palumbo 2015)		Niedokrwistość ≥3. stopnia nasilenia		≥70	25 (24,3)	103	23 (20,5)	11 2	1,24 (0,65; 2,36)	0,04 (-0,07; 0,15)	NIE
ASPIRE (Dimopoulos 2015)			Liczba wcześniejszych terapii	1	31 (17,0)	182	30 (19,5)	15 4	0,85 (0,49; 1,48)	-0,02 (-0,11; 0,06)	NIE
				≥2	39 (18,6)	210	37 (15,7)	23 5	1,22 (0,74; 2,00)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
ASPIRE (Ludwig 2016)			Nawrót	Wczesny nawrót	26 (30,2)	86	20 (28,6)	70	1,08 (0,54; 2,17)	0,02 (-0,13; 0,16)	NIE
				Wczesny nawrót po przeszczepieniu	21 (44,7)	47	16 (34,8)	46	1,51 (0,66; 3,49)	0,10 (-0,10; 0,30)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)			Małopłytkowość (SMQB)	Płeć	Kobiety	49 (27,1)	181	36 (22,4)	16 1	1,29 (0,79; 2,11)	0,05 (-0,04; 0,14)
		Mężczyźni			78 (37,0)	211	63 (27,6)	22 8	1,54 (1,03; 2,30)	0,09 (0,01; 0,18)	TAK
		Stan sprawności w skali ECOG		0	53 (32,3)	164	36 (20,7)	17 4	1,83 (1,12; 2,99)	0,12 (0,02; 0,21)	TAK
				1	64 (33,9)	189	48 (26,5)	18 1	1,42 (0,91; 2,22)	0,07 (-0,02; 0,17)	NIE
				2	10 (25,6)	39	15 (44,1)	34	0,44 (0,16; 1,17)	-0,18 (-0,40; 0,03)	NIE
ASPIRE (Palumbo 2015)		Małopłytkowość ≥3. stopnia nasilenia	Wiek [lata]	<70	44 (15,2)	289	31 (11,2)	27 7	1,43 (0,87; 2,33)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
	≥70			21 (20,4)	103	17 (15,2)	11 2	1,43 (0,71; 2,89)	0,05 (-0,05; 0,15)	NIE	
				1	28 (15,4)	182	18 (11,7)	15 4	1,37 (0,73; 2,59)	0,04 (-0,04; 0,11)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (Dimopoulou s 2015)			Liczba wcześniejszych terapii	≥2	37 (17,6)	210	30 (12,8)	23 5	1,46 (0,87; 2,46)	0,05 (-0,02; 0,12)	NIE
ASPIRE (Palumbo 2015)		Leukopenia ≥3. stopnia nasilenia	Wiek [lata]	<70	10 (3,5)	289	9 (3,2)	27 7	1,07 (0,43; 2,67)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
				≥70	2 (1,9)	103	7 (6,3)	11 2	0,30 (0,06; 1,46)	-0,04 (-0,10; 0,01)	NIE
ASPIRE (Dimopoulou s 2015)		Leukopenia ≥3. stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	6 (3,3)	182	5 (3,2)	15 4	1,02 (0,30; 3,40)	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
				≥2	6 (2,9)	210	11 (4,7)	23 5	0,60 (0,22; 1,65)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE
		Limfopenia ≥3. stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	6 (3,3)	182	3 (1,9)	15 4	1,72 (0,42; 6,98)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
				≥2	5 (2,4)	210	5 (2,1)	23 5	1,12 (0,32; 3,93)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
ASPIRE (Ludwig 2016)		Gorączka neutropeniczna ≥3. stopnia nasilenia	Nawrót	Wczesny nawrót	4 (4,7)	86	0 (0,0)	70	6,36 (0,87; 46,50)	0,05 (-0,004; 0,10)	NIE
				Wczesny nawrót po przeszczepieniu	3 (6,4)	47	0 (0,0)	46	7,56 (0,77; 74,52)	0,06 (-0,02; 0,14)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne), waga punktu końcowego - krytyczna											

3.11.3.3. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Spośród zaburzeń metabolizmu i odżywiania, hipokaliemia ≥ 3 . stopnia nasilenia występowała znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej u chorych ≥ 70 . r.ż. oraz u chorych, którzy stosowali wcześniej ≥ 2 terapie, przy czym w tej ostatniej podgrupie było to jedyne zdarzenie niepożądane ≥ 3 . stopnia nasilenia, które zaobserwowano z co najmniej 5% większą częstością w grupie KAR+LEN+DEX (11% chorych) niż LEN+DEX (ok. 3% chorych).

Istotnie statystycznie częściej w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX obserwowano również hipofosfatemię ≥ 3 . stopnia nasilenia u chorych < 70 . r.ż. (odpowiednio 9% i 2,5% chorych).

Zarówno hiperglikemia, jak i hiperkalcemia ≥ 3 . stopnia nasilenia występowały z podobną częstością w obu grupach.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 77
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
ASPIRE (Palumbo 2015)	Do 47 mies.	Hipokaliemia ≥3. stopnia nasilenia	Wiek [lata]	<70	21 (7,3)	289	12 (4,3)	277	1,73 (0,83; 3,59)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
				≥70	16 (15,5)	103	7 (6,3)	112	2,76 (1,09; 7,01)	0,09 (0,01; 0,18)	TA
Liczba wcześniejszych terapii			1	14 (7,7)	182	11 (7,1)	154	1,08 (0,48; 2,46)	0,01 (-0,05; 0,06)	NIE	
			≥2	23 (11,0)	210	8 (3,4)	235	3,49 (1,53; 7,98)	0,08 (0,03; 0,12)	TA	
Nawrót			Wczesny nawrót	12 (14,0)	86	4 (5,7)	70	2,68 (0,82; 8,70)	0,08 (-0,01; 0,17)	NIE	
			Wczesny nawrót po przeszczepieniu	2 (4,3)	47	3 (6,5)	46	0,64 (0,10; 4,00)	-0,02 (-0,11; 0,07)	NIE	
ASPIRE (Palumbo 2015)		Hipofosfatemia ≥3. stopnia nasilenia	Wiek [lata]	<70	26 (9,0)	289	7 (2,5)	277	3,81 (1,63; 8,94)	0,06 (0,03; 0,10)	TA
				≥70	7 (6,8)	103	11 (9,8)	112	0,67 (0,25; 1,80)	-0,03 (-0,10; 0,04)	NIE
Liczba wcześniejszych terapii			1	18 (9,9)	182	8 (5,2)	154	2,00 (0,85; 4,74)	0,05 (-0,01; 0,10)	NIE	
			≥2	15 (7,1)	210	10 (4,3)	235	1,73 (0,76; 3,94)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE	
ASPIRE (Ludwig 2016)			Nawrót	Wczesny nawrót	5 (5,8)	86	1 (1,4)	70	4,26 (0,49; 37,34)	0,04 (-0,01; 0,10)	NIE
				Wczesny nawrót po przeszczepieniu	5 (10,6)	47	1 (2,2)	46	5,36 (0,60; 47,76)	0,08 (-0,01; 0,18)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (Palumbo 2015)		Hiperglikemia ≥3. stopnia nasilenia	Wiek [lata]	<70	12 (4,2)	289	11 (4,0)	277	1,05 (0,45; 2,42)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
				≥70	8 (7,8)	103	7 (6,3)	112	1,26 (0,44; 3,62)	0,02 (-0,05; 0,08)	NIE
Liczba wcześniejszych terapii			1	11 (6,0)	182	10 (6,5)	154	0,93 (0,38; 2,24)	-0,005 (-0,06; 0,05)	NIE	
			≥2	9 (4,3)	210	8 (3,4)	235	1,27 (0,48; 3,36)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE	
ASPIRE (Dimopoulos 2015)		Hipokalcemia ≥3. stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	7 (3,8)	182	3 (1,9)	154	2,01 (0,51; 7,92)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
				≥2	6 (2,9)	210	3 (1,3)	235	2,27 (0,56; 9,21)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.11.3.4. Zaburzenia psychiczne

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie występowania bezsenności ≥ 3 . stopnia nasilenia zarówno u chorych leczonych wcześniej 1 terapią, jak i u chorych leczonych uprzednio ≥ 2 terapiami. Zdarzenie to nie występowało częściej niż u 4% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 78
Częstość występowania zaburzeń psychicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne											
<i>ASPIRE</i> (Dimopoulos 2015)	Do 47 mies.	Bezsennaść ≥ 3 . stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	7 (3,8)	182	4 (2,6)	154	1,50 (0,43; 5,22)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
				≥ 2	4 (1,9)	210	7 (3,0)	235	0,63 (0,18; 2,19)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.11.3.5. Zaburzenia układu nerwowego

W żadnej z analizowanych podgrup (chorzy z dużym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznym na początku badania, chorzy z ASCT w przeszłości lub z ASCT w przeszłości oraz kwalifikacją do badania w czasie pierwszego nawrotu oraz chorzy z 1 lub ≥ 2 wcześniejszymi terapiami) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą KAR+LEN+DEX a LEN+DEX w przypadku występujących zaburzeń układu nerwowego. Ogółem zdarzenia te nie wystąpiły u więcej niż 5% chorych, niezależnie od grupy.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 79
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu nerwowego											
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016a)	Do 47 mies.	Neuropatia obwodowa ≥3. stopnia nasilenia	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania	Duże	0 (0,0)	46	1 (2,0)	51	0,15 (0,003; 7,56)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
				Pośrednie	6 (4,1)	146	4 (2,4)	168	1,76 (0,49; 6,35)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
ASCT			ASCT w przeszłości	6 (2,8)	215	4 (1,8)	224	1,58 (0,44; 5,67)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE	
			ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu	4 (4,6)	87	1 (1,3)	77	3,66 (0,40; 33,50)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE	
ASPIRE (Dimopoulos 2015)		Omdlenie ≥3. stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	3 (1,6)	182	2 (1,3)	154	1,27 (0,21; 7,72)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
				≥2	2 (1,0)	210	8 (3,4)	235	0,27 (0,06; 1,30)	-0,02 (-0,05; 0,002)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.11.3.6. Zaburzenia oka

W podgrupie chorych stosujących wcześniej 1 lub ≥ 2 terapie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zaćmy ≥ 3 . stopnia nasilenia. Występowała ona u tego samego odsetka chorych w grupie kontrolnej (2,6%), niezależnie od podgrupy, natomiast w grupie badanej zdarzenie to odnotowano u 2,4% chorych leczonych wcześniej ≥ 2 terapiami oraz u 5,5% chorych poddanych wcześniej 1 terapii.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80

Częstość występowania zaburzeń oka

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia oka											
ASPIRE (Dimopoulos 2015)	Do 47 mies.	Zaćma ≥ 3 . stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	10 (5,5)	182	4 (2,6)	154	2,18 (0,67; 7,10)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
				≥ 2	5 (2,4)	210	6 (2,6)	235	0,93 (0,28; 3,10)	-0,002 (-0,03; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.11.3.7. Zaburzenia serca

W analizowanych podgrupach, znamienne statystycznie różnice na niekorzyść grupy badanej zaobserwowano w podgrupie chorych ≥ 70 . r.ż. w zakresie częstości występowania niewydolności serca ≥ 3 . stopnia nasilenia (ok. 9% chorych w grupie badanej i ok. 2% chorych w grupie kontrolnej). U chorych ze stanem sprawności w skali ECOG o wartości 0 istotnie statystycznie częściej w grupie badanej występował zawał mięśnia sercowego (ok. 3% chorych w grupie badanej, przy braku odnotowanych zdarzeń w grupie kontrolnej). Znamienne statystycznie częściej zgłaszano również chorobę niedokrwinną serca ≥ 3 . stopnia nasilenia u chorych z >1 wcześniej stosowaną terapią (ok. 5% chorych w grupie badanej i ok. 1% chorych w grupie kontrolnej).

W pozostałych przypadkach, zdarzenia występowały w podgrupach z podobną częstością.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 81
Częstość występowania zaburzeń serca

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia serca											
ASPIRE (EMA 2015)		Niewydolność serca (SMQN) ^{^^}	Płeć	Kobiety	11 (6,1)	181	7 (4,3)	161	1,42 (0,54; 3,76)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
				Mężczyźni	14 (6,6)	211	9 (3,9)	228	1,73 (0,73; 4,08)	0,03 (-0,02; 0,07)	NIE
			Stan sprawności w skali ECOG	0	10 (6,1)	164	6 (3,4)	174	1,82 (0,65; 5,12)	0,03 (-0,02; 0,07)	NIE
				1	12 (6,3)	189	8 (4,4)	181	1,47 (0,58; 3,67)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
			2	3 (7,7)	39	2 (5,9)	34	1,33 (0,21; 8,49)	0,02 (-0,10; 0,13)	NIE	
ASPIRE (Hari 2016)	Do 47 mies.	Niewydolność serca ≥3. stopnia nasilenia (SMQN)	ASCT	ASCT w przeszłości	5 (2,3)	215	3 (1,3)	224	1,75 (0,41; 7,43)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
				ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu	0 (0,0)	87	1 (1,3)	77	0,12 (0,002; 6,03)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
ASPIRE (Palumbo 2015)		Niewydolność serca ≥3. stopnia nasilenia*	Wiek [lata]	<70	6 (2,1)	289	5 (1,8)	277	1,15 (0,35; 3,82)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
				≥70	9 (8,7) ^{**}	103	2 (1,8)	112	5,27 (1,11; 24,98)	0,07 (0,01; 0,13)	TAK
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016a)		Niewydolność serca ≥3. stopnia nasilenia*	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania	Duże	0 (0,0)	46	0 (0,0)	51	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
				Pośrednie	8 (5,5)	146	4 (2,4)	168	2,38 (0,70; 8,06)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
ASPIRE (Dimopoulos 2015)		Niewydolność serca ≥3. stopnia nasilenia*	Liczba wcześniejszych terapii	1	6 (3,3)	182	3 (1,9)	154	1,72 (0,42; 6,98)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
				≥2	9 (4,3)	210	4 (1,7)	235	2,59 (0,78; 8,52)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
ASPIRE (Ludwig 2016)			Nawrót	Wczesny nawrót	2 (2,3)	86	1 (1,4)	70	1,64 (0,15; 18,50)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
				Wczesny nawrót po przeszczepieniu	1 (2,1)	47	0 (0,0)	46	7,23 (0,14; 364,63)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
ASPIRE (Palumbo 2015)		Wiek [lata]	<70	8 (2,8)	289	7 (2,5)	277	1,10 (0,39; 3,07)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE	
			≥70	5 (4,9)	103	1 (0,9)	112	5,66 (0,65; 49,31)	0,04 (-0,01; 0,08)	NIE	
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016a)		Ryzyko cytogenetyczne na początku badania	Duże	0 (0,0)	46	1 (2,0)	51	0,15 (0,003; 7,56)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE	
			Pośrednie	7 (4,8)	146	2 (1,2)	168	4,18 (0,85; 20,45)	0,04 (-0,002; 0,07)	NIE	
ASPIRE (Dimopoulos 2015)		Liczba wcześniejszych terapii	1	9 (4,9)	182	2 (1,3)	154	3,95 (0,84; 18,58)	0,04 (0,0002; 0,07)	TAK	
			≥2	4 (1,9)	210	6 (2,6)	235	0,74 (0,21; 2,66)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE	
ASPIRE (Ludwig 2016)		Nawrót	Wczesny nawrót	1 (1,2)	86	2 (2,9)	70	0,40 (0,04; 4,51)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE	
			Wczesny nawrót po przeszczepieniu	0 (0,0)	47	1 (2,2)	46	0,13 (0,003; 6,68)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE	
ASPIRE (EMA 2015)		Płeć	Kobiety	7 (3,9)	181	4 (2,5)	161	1,58 (0,45; 5,50)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE	
			Mężczyźni	16 (7,6)	211	14 (6,1)	228	1,25 (0,60; 2,64)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE	
		Stan sprawności w skali ECOG	0	6 (3,7)	164	5 (2,9)	174	1,28 (0,38; 4,29)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE	
			1	16 (8,5)	189	11 (6,1)	181	1,43 (0,64; 3,17)	0,02 (-0,03; 0,08)	NIE	
	2		1 (2,6)	39	2 (5,9)	34	0,42 (0,04; 4,86)	-0,03 (-0,13; 0,06)	NIE		
Płeć	Kobiety	3 (1,7)	181	0 (0,0)	161	6,69 (0,69; 65,00)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
		Zawał mięśnia sercowego (SMQN)^		Mężczyźni	11 (5,2)	211	5 (2,2)	228	2,45 (0,84; 7,18)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
			Stan sprawności w skali ECOG	0	5 (3,0)	164	0 (0,0)	174	8,05 (1,38; 47,00)	0,03 (0,002; 0,06)	TAK
				1	8 (4,2)	189	3 (1,7)	181	2,62 (0,68; 10,04)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE
				2	1 (2,6)	39	2 (5,9)	34	0,42 (0,04; 4,86)	-0,03 (-0,13; 0,06)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne), waga punktu końcowego - krytyczna											

*w tym (w malejącej kolejności występowania): niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, przekrwienie wątroby, niewydolność serca i płuc, ostry obrzęk płuc, niewydolność prawokomorowa serca

**niewydolność serca niezwiązana z KAR była powodem zgonu 2 spośród 9 chorych, niewydolność serca związana z KAR wystąpiła u 1 spośród 9 chorych, jednak u tego chorego i pozostałych 6 spośród 9 chorych, u których zaobserwowano niewydolność serca nie przzerwano terapii KAR

***w tym (w malejącej kolejności występowania): dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, świeży zawał mięśnia sercowego, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, choroba wieńcowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, zamknięcie tętnicy wieńcowej, podwyższone stężenie troponiny/troponiny T, ostry zespół wieńcowy, nieprawidłowe wyniki testu wysiłkowego serca, kardiomiopatia indukowana stresem, niestabilna dusznica bolesna, zwężenie tętnicy wieńcowej, zaburzenia odcinka ST-T w EKG, nieprawidłowy załamek T w EKG

^podkategoria choroby niedokrwiennej serca (SMQB)

^^SMQN, termin standaryzowany MedDRA obejmujący wąski zakres przypadków, ang. *Standardized MedDRA Queries, narrow (scope)*

3.11.3.8. Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie ≥ 3 . stopnia nasilenia występowało istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (ok. 4% chorych) niż w grupie kontrolnej (ok. 1% chorych) w podgrupie chorych stosujących wcześniej >1 leczenie. W pozostałych podgrupach chorych nie zaobserwowano różnic w częstości występowania tego zdarzenia.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 82
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS		
					n (%)	N	n (%)	N					
Zaburzenia naczyniowe													
ASPIRE (Palumbo 2015)	Do 47 mies.	Nadciśnienie ≥ 3 . stopnia nasilenia	Wiek [lata]	<70	11 (3,8)	289	5 (1,8)	277	2,15 (0,74; 6,28)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE		
				≥ 70	6 (5,8)	103	2 (1,8)	112	3,40 (0,67; 17,25)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE		
Ryzyko cytogenetyczne na początku badania			Duże	1 (2,2)	46	0 (0,0)	51	8,24 (0,16; 417,32)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE			
			Pośrednie	9 (6,2)	146	3 (1,8)	168	3,61 (0,96; 13,61)	0,04 (-0,0001; 0,09)	NIE			
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016a)			ASPIRE (Dimopoulos 2015)	Liczba wcześniejszych terapii	1	7 (3,8)	182	1 (0,6)	154	6,12 (0,74; 50,30)	0,03 (0,001; 0,06)	TAK	
					≥ 2	10 (4,8)	210	6 (2,6)	235	1,91 (0,68; 5,34)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE	
ASPIRE (Ludwig 2016)			Nawrót	Wczesny nawrót	3 (3,5)	86	1 (1,4)	70	2,49 (0,25; 24,52)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE		
				Wczesny nawrót po przeszczepieniu	2 (4,3)	47	1 (2,2)	46	2,00 (0,18; 22,85)	0,02 (-0,05; 0,09)	NIE		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

3.11.3.9. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Najczęściej obserwowanym zaburzeniem układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia była duszność (HTL, ang. *High Level Term* – termin zbiorczy, wysokiej kategorii), która występowała u maksymalnie 28% chorych w grupie badanej. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do tej kategorii zdarzeń w analizowanych podgrupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 83

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Duszność (termin zbiorczy, wysokiej kategorii, HLT)	Płeć	Kobiety	34 (18,8)	181	26 (16,1)	161	1,20 (0,68; 2,11)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE
				Mężczyźni	55 (26,1)	211	44 (19,3)	228	1,47 (0,94; 2,31)	0,07 (-0,01; 0,15)	NIE
			Stan sprawności w skali ECOG	0	46 (28,0)	164	35 (20,1)	174	1,55 (0,94; 2,56)	0,08 (-0,01; 0,17)	NIE
				1	39 (20,6)	189	29 (16,0)	181	1,36 (0,80; 2,32)	0,05 (-0,03; 0,12)	NIE
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016a)		Duszność ≥3. stopnia nasilenia	Ryzyko cytogenetyczne na początku badania	Duże	2 (4,3)	46	0 (0,0)	51	8,42 (0,52; 137,13)	0,04 (-0,03; 0,11)	NIE
				Pośrednie	5 (3,4)	146	5 (3,0)	168	1,16 (0,33; 4,08)	0,00 (-0,03; 0,04)	NIE
ASPIRE (Dimopoulos 2015)		Zatorowość płucna ≥3. stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	4 (2,2)	182	4 (2,6)	154	0,84 (0,21; 3,43)	-0,004 (-0,04; 0,03)	NIE
				≥2	7 (3,3)	210	3 (1,3)	235	2,67 (0,68; 10,45)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
ASPIRE (Dimopoulos 2015)		Zatorowość płucna ≥3. stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	8 (4,4)	182	4 (2,6)	154	1,72 (0,51; 5,84)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
				≥2	4 (1,9)	210	5 (2,1)	235	0,89 (0,24; 3,37)	-0,002 (-0,03; 0,02)	NIE
ASPIRE (Ludwig 2016)	Zatorowość płucna ≥3. stopnia nasilenia	Nawrót	Wczesny nawrót	2 (2,3)	86	2 (2,9)	70	0,81 (0,11; 5,90)	-0,01 (-0,06; 0,05)	NIE	
			Wczesny nawrót po przeszczepieniu	2 (4,3)	47	2 (4,3)	46	0,98 (0,13; 7,25)	-0,0009 (-0,08; 0,08)	NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne), waga punktu końcowego - krytyczna											

3.11.3.10. Zaburzenia żołądka i jelit

Zarówno w podgrupie chorych stosujących wcześniej 1, jak i ≥ 2 terapie nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic w częstości występowania biegunki ≥ 3 . stopnia nasilenia między grupą KAR+LEN+DEX a grupą LEN+DEX. Zdarzenie to nie występowało częściej niż u ok. 4% chorych w każdej z grup.

Dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 84
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia żołądka i jelit											
<i>ASPIRE</i> (Dimopoulos 2015)	Do 47 mies.	Biegunka ≥ 3 . stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	6 (3,3)	182	6 (3,9)	154	0,84 (0,27; 2,66)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
				≥ 2	9 (4,3)	210	10 (4,3)	235	1,01 (0,40; 2,53)	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.11.3.11. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w zakresie badań laboratoryjnych, objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony wątroby odnotowano znamienne statystycznie częściej na niekorzyść grupy badanej w podgrupie chorych mężczyzn (u ok. 16% i 8% chorych) oraz chorych ze stanem sprawności w skali ECOG o wartości 0 (u ok. 17% i 9% chorych). W drugiej z tych podgrup istotnie statystycznie częściej w grupie badanej występowały również niewydolność wątroby, zwłóknienie i marskość wątroby i inne schorzenia związane z uszkodzeniem wątroby (4% chorych w grupie badanej i brak odnotowanych przypadków w grupie kontrolnej).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 85
Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych											
ASPIRE (EMA 2015)	Do 47 mies.	Badania laboratoryjne, objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony wątroby (SMQN)	Płeć	Kobiety	17 (9,4)	181	13 (8,1)	161	1,18 (0,55; 2,51)	0,01 (-0,05; 0,07)	NIE
				Mężczyźni	33 (15,6)	211	19 (8,3)	228	2,04 (1,12; 3,71)	0,07 (0,01; 0,13)	TAK
			Stan sprawności w skali ECOG	0	27 (16,5)	164	16 (9,2)	174	1,95 (1,01; 3,76)	0,07 (0,002; 0,14)	TAK
				1	21 (11,1)	189	12 (6,6)	181	1,76 (0,84; 3,69)	0,04 (-0,01; 0,10)	NIE
				2	2 (5,1)	39	4 (11,8)	34	0,41 (0,07; 2,37)	-0,07 (-0,19; 0,06)	NIE
		Niewydolność wątroby, zwłóknienie i marskość wątroby i inne schorzenia związane z uszkodzeniem wątroby	Płeć	Kobiety	3 (1,7)	181	1 (0,6)	161	2,70 (0,28; 26,19)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
				Mężczyźni	5 (2,4)	211	1 (0,4)	228	5,51 (0,64; 47,55)	0,02 (-0,003; 0,04)	NIE
			Stan sprawności w skali ECOG	0	7 (4,3)	164	0 (0,0)	174	8,15 (1,83; 36,38)	0,04 (0,01; 0,08)	TAK
				1	1 (0,5)	189	2 (1,1)	181	0,48 (0,04; 5,30)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
				2	0 (0,0)	39	0 (0,0)	34	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.11.3.12. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka ≥ 3 . stopnia nasilenia występowała z podobną częstością w obu grupach, zarówno w przypadku chorych < 70 r.ż. i ≥ 70 r.ż. oraz stosujących wcześniej 1 lub ≥ 2 terapie, przy czym nie zaobserwowano jej częściej niż u ok. 5% chorych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 86

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
<i>ASPIRE (Palumbo 2015)</i>	Do 47 mies.	Wysypka ≥3. stopnia nasilenia	Wiek [lata]	<70	3 (1,0)	289	0 (0,0)	277	7,14 (0,74; 68,93)	0,01 (-0,003; 0,02)	NIE
				≥70	2 (1,9)	103	6 (5,4)	112	0,35 (0,07; 1,77)	-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE
Liczba wcześniejszych terapii			1	4 (2,2)	182	5 (3,2)	154	0,67 (0,18; 2,54)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE	
			≥2	1 (0,5)	210	1 (0,4)	235	1,12 (0,07; 18,01)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
<i>ASPIRE (Dimopoulos 2015)</i>											
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.11.3.13. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W żadnej z analizowanych podgrup nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupą KAR+LEN+DEX a LEN+DEX odnośnie zdarzeń związanych z zaburzeniami nerek i dróg moczowych. W grupie badanej nie występowały one częściej niż u ok. 10% chorych.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 87
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
ASPIRE (Palumbo 2015)	Do 47 mies.	Ostra niewydolność nerek \geq 3. stopnia nasilenia*	Wiek [lata]	<70	9 (3,1)	289	6 (2,2)	277	1,45 (0,51; 4,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
				\geq 70	4 (3,9)	103	6 (5,4)	112	0,71 (0,20; 2,60)	-0,01 (-0,07; 0,04)	NIE
ASPIRE (Dimopoulos 2015)			Liczba wcześniejszych terapii	1	6 (3,3)	182	5 (3,2)	154	1,02 (0,30; 3,40)	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
				\geq 2	7 (3,3)	210	7 (3,0)	235	1,12 (0,39; 3,26)	0,00 (-0,03; 0,04)	NIE
ASPIRE (Avet-Loiseau 2016a)			Ryzyko cytogenetyczne na początku badania	Duże	3 (6,5)	46	1 (2,0)	51	3,49 (0,35; 34,78)	0,05 (-0,04; 0,13)	NIE
				Pośrednie	6 (4,1)	146	3 (1,8)	168	2,36 (0,58; 9,60)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
ASPIRE (Ludwig 2016)			Nawrót	Wczesny nawrót	3 (3,5)	86	3 (4,3)	70	0,81 (0,16; 4,13)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
				Wczesny nawrót po przeszczepieniu	1 (2,1)	47	0 (0,0)	46	7,23 (0,14; 364,63)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
ASPIRE (EMA 2015)			Płeć	Kobiety	11 (6,1)	181	13 (8,1)	161	0,74 (0,32; 1,69)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
				Mężczyźni	22 (10,4)	211	15 (6,6)	228	1,65 (0,83; 3,28)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
			Stan sprawności w skali ECOG	0	13 (7,9)	164	11 (6,3)	174	1,28 (0,55; 2,93)	0,02 (-0,04; 0,07)	NIE
	1	16 (8,5)		189	12 (6,6)	181	1,30 (0,60; 2,84)	0,02 (-0,04; 0,07)	NIE		
	2	4 (10,3)		39	5 (14,7)	34	0,66 (0,16; 2,70)	-0,04 (-0,20; 0,11)	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – wysoka (pełne teksty), średnia (abstrakty/postery konferencyjne), waga punktu końcowego - krytyczna										

*w tym (w malejącej kolejności występowania): niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, azotemia, oliguria, anuria, toksyczna nefropatia, przednerkowa niewydolność nerek

3.11.3.14. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W podgrupie chorych analizowanych pod względem wieku i liczby stosowanych wcześniej terapii nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w częstości zdarzeń z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Astenia w grupie badanej występowała maksymalnie u 7% chorych, natomiast zmęczenie u 14% chorych – w obu przypadkach w grupie badanej u chorych ≥ 70 r.ż.

Tabela poniżej zawiera dokładne wyniki.

Tabela 88
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	KAR+LEN+DE X		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>ASPIRE (Palumbo 2015)</i>	Do 47 mies.	Zmęczenie ≥ 3 . stopnia nasilenia	Wiek [lata]	<70	16 (5,5)	289	13 (4,7)	277	1,19 (0,56; 2,52)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
<i>ASPIRE (Dimopoulos 2015)</i>				≥ 70	14 (13,6)	103	12 (10,7)	112	1,31 (0,58; 2,98)	0,03 (-0,06; 0,12)	NIE
			Liczba wcześniejszych terapii	1	13 (7,1)	182	10 (6,5)	154	1,11 (0,47; 2,60)	0,01 (-0,05; 0,06)	NIE
				≥ 2	17 (8,1)	210	15 (6,4)	235	1,29 (0,63; 2,66)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
<i>ASPIRE (Palumbo 2015)</i>		Astenia ≥ 3 . stopnia nasilenia	Wiek [lata]	<70	7 (2,4)	289	5 (1,8)	277	1,35 (0,42; 4,31)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
<i>ASPIRE (Dimopoulos 2015)</i>				≥ 70	7 (6,8)	103	3 (2,7)	112	2,65 (0,67; 10,53)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
			Liczba wcześniejszych terapii	1	7 (3,8)	182	5 (3,2)	154	1,19 (0,37; 3,83)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
				≥ 2	7 (3,3)	210	3 (1,3)	235	2,67 (0,68; 10,45)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.11.3.15. Badania diagnostyczne

U chorych stosujących 1 lub ≥ 2 wcześniejsze terapie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną dotyczących zmniejszonej liczby neutrofilów lub płytek krwi ≥ 3 . stopnia nasilenia. Zdarzenia te występowały z częstością mniejszą niż 4%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 89
Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Badania diagnostyczne											
ASPIRE (Dimopoulos 2015)	Do 47 mies.	Zmniejszona liczba neutrofilów ≥ 3 . stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	4 (2,2)	182	1 (0,6)	154	3,44 (0,38; 31,09)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
				≥ 2	8 (3,8)	210	10 (4,3)	235	0,89 (0,34; 2,30)	-0,005 (-0,04; 0,03)	NIE
ASPIRE (Dimopoulos 2015)		Zmniejszona liczba płytek krwi ≥ 3 . stopnia nasilenia	Liczba wcześniejszych terapii	1	6 (3,3)	182	3 (1,9)	154	1,72 (0,42; 6,98)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
				≥ 2	6 (2,9)	210	6 (2,6)	235	1,12 (0,36; 3,54)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.12.

[Redacted]

[Redacted]

24,

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.13. Ocena skuteczności KAR+LEN+DEX na podstawie badania jednoramiennego

Skuteczność karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem została również oceniona na podstawie jednoramiennego badania *Wang 2013*, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła 24,4 miesiące. W badaniu tym, mediana wcześniej stosowanych terapii przez chorych nawrotowych lub opornych wynosiła 3 (zakres 1-5). W ramach analizy oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
- ⊕ progresja choroby;
- ⊕ odpowiedź na leczenie.

Szczegółowe wyniki zostały zaprezentowane w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Zgony

Podczas badania a także ≤30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku zgony ogółem oraz związane z progresją choroby odnotowano u niskiego odsetka chorych (ok. 6%).

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegóły.

Tabela 94.
Częstość występowania zgonów – analiza pierwotna

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX	
			n (%)	N
Zgony				
<i>Wang 2013</i>	24,4 mies. / ≤30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku	Ogółem	3 (5,8)	52
		Związane z progresją choroby*	3 (5,8)	52
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

*pierwotna przyczyna zgonu

3.13.2. Progresja choroby

3.13.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby określona w analizie pierwotnej wynosiła około 15 miesięcy. W analizie *post-hoc* mediana PFS u chorych opornych na BOR

również wynosiła około 15 miesięcy. Z kolei mediana PFS u chorych opornych na LEN wynosiła około 8 miesięcy. U chorych nieleczonych uprzednio LEN mediana PFS nie została osiągnięta.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 95.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	KAR+LEN+DEX	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
PFS – analiza pierwotna				
Wang 2013	24,4 mies.	Ogółem – analiza pierwotna	15,4 (7,9; 34,1)	52*
PFS – analiza <i>post-hoc</i>				
Wang 2013	24,4 mies.	Chorzy oporni na BOR	15,4 (1,2; 27,0)	13
		Chorzy oporni na LEN	7,9 (6,6; 34,1)	23
		Chorzy nieleczeni uprzednio LEN	n/o (7,3; n/o)	14
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*Wyniki PFS dla 12 chorych zostały cenzurowane z powodu zmiany leczenia (6 chorych osiągnęło co najmniej odpowiedź częściową i zdecydowało się na zmianę leczenia)

3.13.3. Odpowiedź na leczenie

3.13.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W analizie pierwotnej wykazano, że około 77% chorych uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, przy czym u tego samego odsetka osób zaobserwowano odpowiedź równą bądź lepszą od minimalnej odpowiedzi. Jako najlepszą odpowiedź najczęściej odnotowywano bardzo dobrą odpowiedź częściową (37% chorych) oraz odpowiedź częściową (35% chorych). U 2% chorych zaobserwowano odpowiedź całkowitą na leczenie, przy czym rygorystyczna odpowiedź całkowita wystąpiła u około 4% chorych. Stabilizację choroby uzyskało około 6% chorych, a progresja choroby wystąpiła u 10% chorych. U żadnego chorego nie zaobserwowano natomiast minimalnej odpowiedzi na leczenie.

Analiza *post-hoc* wykazała, że co najmniej częściową odpowiedź odnotowano najczęściej wśród chorych nieleczonych uprzednio LEN (ok. 86%). Z kolei u chorych opornych na BOR lub LEN odsetek chorych z ORR był zbliżony i wynosił odpowiednio 69% i 70% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 96.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	KAR+LEN+DEX	
				n (%)	N
Analiza pierwotna					
Wang 2013	24,4 mies.	Całkowity odsetek odpowiedzi	Ogółem	40 (76,9)	52
		Rygorystyczna odpowiedź całkowita	Ogółem	2 (3,8)	52
		Odpowiedź całkowita		1 (1,9)	52
		Bardzo dobra odpowiedź częściowa		19 (36,5)	52
		Odpowiedź częściowa		18 (34,6)	52
		Odpowiedź minimalna		0 (0,0)	52
		Choroba stabilna		3 (5,8)	52
		Progresja choroby		5 (9,6)	52
		Odsetek korzyści klinicznych (co najmniej odpowiedź minimalna)		Ogółem	40 (76,9)
Analiza post-hoc					
Wang 2013	24,4 mies.	Co najmniej odpowiedź częściowa	Chorzy oporni na BOR*	9 (69,2)	13
			Chorzy oporni na LEN*	16 (69,6)	23
			Chorzy nieleczeni uprzednio LEN*	12 (85,7)	14
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego - krytyczna					

3.13.3.2. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła mniej niż 1 miesiąc.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 97.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie – analiza pierwotna

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX	
			Mediana (zakres) [mies.]	N
Wang 2013	24,4 mies.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	0,95 (0,5; 4,6)	52

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX	
			Mediana (zakres) [mies.]	N
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

3.13.3.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W analizie pierwotnej wykazano, że mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła około 22 miesiące. Taką samą medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie odnotowano w analizie *post-hoc* dla chorych opornych na BOR. U chorych opornych na LEN mediana ta była znacznie krótsza i wynosiła ok. 11 miesięcy, natomiast wśród chorych nieleczonych uprzednio LEN mediana nie została osiągnięta.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 98.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	KAR+LEN+DEX	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – analiza pierwotna				
<i>Wang 2013</i>	24,4 mies.	Ogółem	22,1 (9,5; 38,0)	40
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – analiza <i>post-hoc</i>				
<i>Wang 2013</i>	24,4 mies.	Chorzy oporni na BOR	22,1 (5,8; 35,0)	9
		Chorzy oporni na LEN	10,8 (6,1; n/o)	16
		Chorzy nieleczeni uprzednio LEN	n/o (5,3; n/o)	12
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

3.13.3.4. Czas trwania korzyści klinicznych

Mediana czasu trwania korzyści klinicznych wynosiła około 23 miesięcy.

Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 99.
Czas trwania korzyści klinicznych – analiza pierwotna

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>Wang 2013</i>	24,4 mies.	Czas trwania korzyści klinicznych	22,6 (9,5; 39,8)	40

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

3.14. Ocena bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX na podstawie badania jednoramiennego

Ocenę bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX na podstawie badania *Wang 2013* wykonano w oparciu o publikację główną (*Wang 2013*) oraz na podstawie bazy *ClinicalTrials*.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ zgon;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Bezpieczeństwo oceniano u chorych od 1. dawki podanego leku do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku. Dla uproszczenia przyjęto, że mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 24,4 miesiące.

W poniższych rozdziałach opisano szczegółowe wyniki.

3.14.1. Zgony

Odsetek zgonów prawdopodobnie związanych z leczeniem, przedstawionych przez autorów badania w ramach analizy bezpieczeństwa, wynosił około 2% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 100.
Częstość występowania zgonów prawdopodobnie związanych z leczeniem

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX	
			n (%)	N
<i>Wang 2013</i>	24,4 mies	Zgony prawdopodobnie związane z leczeniem*	1 (1,9)	52

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX	
			n (%)	N
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

*wtórną przyczyną zgonu chorego było zwężenie okrężnicy; zgon odnotowano 28 dni po zaprzestaniu przyjmowania KAR+LEN+DEX oraz 2 dni po operacji rozszerzenia okrężnicy

3.14.2. Działania niepożądane

Ogółem działania niepożądane zaobserwowano u 98% chorych, przy czym około 89% chorych doświadczyło działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 101.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	n (%)	N
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Działania niepożądane	51 (98,1)	52
		Działania niepożądane ≥ 3 . stopnia nasilenia	46 (88,5)	52
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

3.14.3. Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem

Nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego zaburzeń serca ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 102.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym związku z leczeniem

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	n (%)	N
Wang 2013	24,4 mies.	Zaburzenia serca ≥ 3 . stopnia nasilenia	0 (0,0)	52
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

3.14.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano ogółem u około 54% chorych. Najczęściej obserwowano zapalenie płuc (około 10% chorych), zdarzenia hematologiczne (około 6% chorych), grypę, niedokrwistość, krwotok z przewodu pokarmowego oraz ostrą niewydolność nerek (po około 4% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 103.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
Wang 2013	24,4 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	28 (53,8)	52
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Wang 2013	24,4 mies.	Zapalenie płuc	5 (9,6)	52
Wang 2013 (NCT00603447)		Grypa	2 (3,8)	52
		Pneumokokowe zapalenie płuc	1 (1,9)	52
		Ropień szczęki	1 (1,9)	52
		Wirusowe zapalenie oskrzeli	1 (1,9)	52
		Zakażenie	1 (1,9)	52
		Zapalenie kości i szpiku kostnego	1 (1,9)	52
		Zapalenie oskrzeli	1 (1,9)	52
		Zapalenie płuc wywołane syncytialnym wirusem oddechowym	1 (1,9)	52
		Posocznica	0 (0,0)	52
		Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	52
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	52
		Zakażenie wirusowe	0 (0,0)	52
		Zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0)	52
Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Rak piersi w IV stopniu nasilenia	0 (0,0)	52
Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Wang 2013	24,4 mies.	Zdarzenia hematologiczne	3 (5,8)	52
Wang 2013 (NCT00603447)		Niedokrwistość	2 (3,8)	52
		Małopłytkowość	1 (1,9)	52
		Neutropenia	1 (1,9)	52
		Gorączka neutropeniczna	0 (0,0)	52
Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Hiperkalcemia	1 (1,9)	52
		Odwodnienie	0 (0,0)	52
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Duszność	1 (1,9)	52
		Hipoksja	1 (1,9)	52
		Krwawienie z nosa	1 (1,9)	52
		Zatorowość płucna	1 (1,9)	52
		Masa w obrębie krtani	0 (0,0)	52

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX	
			n (%)	N
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit				
Wang 2013	24,4 mies.	Krwotok z przewodu pokarmowego	2 (3,8)	52
Wang 2013 (NCT00603447)		Zwężenie okrężnicy	1 (1,9)	52
		Biegunka	0 (0,0)	52
		Niedrożność jelita cienkiego	0 (0,0)	52
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego				
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Epizod mózgowo-naczyniowy	1 (1,9)	52
Ciężkie zaburzenia serca				
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Choroba wieńcowa	1 (1,9)	52
		Migotanie przedsionków	1 (1,9)	52
		Świeży zawał mięśnia sercowego	1 (1,9)	52
		Zawał mięśnia sercowego	1 (1,9)	52
		Bradykardia	0 (0,0)	52
		Zespół chorego węzła zatokowo-przedsionkowego	0 (0,0)	52
Ciężkie zaburzenia naczyniowe				
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Zakrzepica	1 (1,9)	52
		Zatorowość	1 (1,9)	52
Ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Wysypka	1 (1,9)	52
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Ból kości	1 (1,9)	52
		Złamanie patologiczne	1 (1,9)	52
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Ostra niewydolność nerek	2 (3,8)	52
		Krwimocz	1 (1,9)	52
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Gorączka	1 (1,9)	52
		Obrzęk twarzy	1 (1,9)	52
		Progresja choroby	1 (1,9)	52
		Ból	0 (0,0)	52
Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Krwiak podtwardówkowy	1 (1,9)	52
		Wielokrotne złamania	1 (1,9)	52
		Zerwanie ścięgna	1 (1,9)	52
		Upadek	0 (0,0)	52

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX	
			n (%)	N
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

3.14.5. Zdarzenia niepożądane

Ogółem u wszystkich chorych odnotowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse events*) o dowolnym stopniu nasilenia. Natomiast u około 94% chorych zaobserwowano TEAE 3.-4. stopnia nasilenia.

Zdarzenia niepożądane (bez ciężkich zdarzeń niepożądanych) wystąpiły ogółem u około 96% chorych.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: zmęczenie (około 69% chorych), biegunka (około 58% chorych), limfopenia (około 52% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych oraz gorączka (po około 44% chorych).

Zdarzenia niepożądane o 3.-4. stopniu nasilenia, które zaobserwowano najczęściej to: limfopenia (48%), neutropenia (33%) i hipofosfatemia (25%).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 104.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie leczenia ogółem					
Wang 2013	24,4 mies.	TEAE ogółem	Dowolny	52 (100,0)	52
			3.-4.	49 (94,2)	52
Wang 2013 (NCT00603447)		Zdarzenia niepożądane (bez ciężkich zdarzeń niepożądanych)	Dowolny	50 (96,2)	52
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Wang 2013	24,4 mies.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	23 (44,2)	52
			3.-4.	1 (1,9)	52
		Zapalenie płuc	Dowolny	9 (17,3)	52
			3.-4.	5 (9,6)	52
Wang 2013 (NCT00603447)		Zapalenie nosogardzieli	Dowolny	8 (15,4)	52
		Zakażenie dróg moczowych		4 (7,7)	52
		Zapalenie tkanki łącznej		4 (7,7)	52

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX	
				n (%)	N
		Zapalenie zatok		4 (7,7)	52
		Grypa		2 (3,8)	52
		Nieżyt nosa		2 (3,8)	52
		Opryszczka pospolita		2 (3,8)	52
		Zapalenie oskrzeli		2 (3,8)	52
		Kandydoza jamy ustnej		1 (1,9)	52
		Wirusowe zakażenie żołądka i jelit		1 (1,9)	52
		Zakażenie grzybicze		1 (1,9)	52
		Zapalenie mieszków włosowych		1 (1,9)	52
		Kandydoza		0 (0,0)	52
		Płatowe zapalenie płuc		0 (0,0)	52
		Zakażenie oka		0 (0,0)	52
		Zakażenie wirusowe		0 (0,0)	52
		Zapalenie tkanki łącznej w miejscu cewnikowania		0 (0,0)	52
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Czerniak złośliwy	Dowolny	1 (1,9)	52
		Łagodny nowotwór skóry		1 (1,9)	52
		Nowotwór płuc		1 (1,9)	52
		Plazmacytoma		0 (0,0)	52
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
Wang 2013	24,4 mies.	Limfopenia	Dowolny	27 (51,9)	52
			3.-4.	25 (48,1)	52
		Neutropenia	Dowolny	19 (36,5)	52
			3.-4.	17 (32,7)	52
		Niedokrwistość	Dowolny	17 (32,7)	52
			3.-4.	10 (19,2)	52
		Małopłytkowość	Dowolny	16 (30,8)	52
			3.-4.	10 (19,2)	52
		Leukopenia	Dowolny	11 (21,2)	52
			3.-4.	6 (11,5)	52
Wang 2013 (NCT00603447)		Leukocytoza	Dowolny	3 (5,8)	52
		Limfadenopatia	Dowolny	0 (0,0)	52
Zaburzenia układu immunologicznego					
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Nadwrażliwość na lek	Dowolny	2 (3,8)	52
		Alergia sezonowa		0 (0,0)	52
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		
				n (%)	N	
Wang 2013	24,4 mies.	Hipofosfatemia	Dowolny	20 (38,5)	52	
			3.-4.	13 (25,0)	52	
		Hiperglikemia	Dowolny	14 (26,9)	52	
			3.-4.	4 (7,7)	52	
Hipokaliemia		Dowolny	13 (25,0)	52		
		3.-4.	5 (9,6)	52		
Wang 2013 (NCT00603447)			Hipomagnezemia	Dowolny	11 (21,2)	52
Wang 2013			Hiponatremia	Dowolny	8 (15,4)	52
				3.-4.	5 (9,6)	52
Wang 2013 (NCT00603447)			Hipokalcemia	Dowolny	7 (13,5)	52
			Jadłowstręt		7 (13,5)	52
			Hipoglikemia		5 (9,6)	52
		Odwodnienie	5 (9,6)		52	
		Hipermagnezemia	4 (7,7)		52	
		Hipoalbuminemia	4 (7,7)		52	
		Zmniejszenie łaknienia	4 (7,7)		52	
		Hiperkalcemia	3 (5,8)		52	
		Hiperurykemia	3 (5,8)		52	
		Hiperfosfatemia	2 (3,8)		52	
		Hiperkaliemia	1 (1,9)		52	
		Hiperfosfatazemia	0 (0,0)		52	
		Niedobór żelaza	0 (0,0)		52	
		Nietolerancja laktozy	0 (0,0)		52	
Zaburzenia psychiczne						
Wang 2013	24,4 mies.	Bezsenna	Dowolny	18 (34,6)	52	
			3.-4.	0 (0,0)	52	
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Niepokój	Dowolny	8 (15,4)	52	
		Depresja		5 (9,6)	52	
		Pobudzenie		3 (5,8)	52	
		Zmiany nastroju		3 (5,8)	52	
		Stan splątania		2 (3,8)	52	
		Stres		1 (1,9)	52	
		Huśtawka nastrojów		0 (0,0)	52	
		Niestabilność emocjonalna		0 (0,0)	52	
Zaburzenia lękowe	0 (0,0)	52				
Zaburzenia układu nerwowego						

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX	
				n (%)	N
<i>Wang 2013</i>	24,4 mies.	Neuropatia obwodowa**	Dowolny	14 (26,9)	52
			3.	1 (1,9)	52
<i>Wang 2013 (NCT00603447)</i>		Parestezje	Dowolny	12 (23,1)	52
		Ból głowy		11 (21,2)	52
		Niedoczulica		9 (17,3)	52
		Ból neuropatyczny		7 (13,5)	52
		Zawroty głowy		7 (13,5)	52
		Zaburzenia smaku		5 (9,6)	52
		Drżenie		4 (7,7)	52
		Senność		4 (7,7)	52
		Obwodowa neuropatia czuciowa		2 (3,8)	52
		Przeczulica		2 (3,8)	52
		Zaburzenia pamięci		2 (3,8)	52
		Afazja		1 (1,9)	52
		Brak odruchów		1 (1,9)	52
		Drgawki		1 (1,9)	52
		Zaburzenia równowagi		1 (1,9)	52
		Hiporefleksja		0 (0,0)	52
		Rwa kulszowa		0 (0,0)	52
		Ucisk nerwu		0 (0,0)	52
Dystazja	0 (0,0)	52			
Zaburzenia oka					
<i>Wang 2013 (NCT00603447)</i>	24,4 mies.	Niewyraźne widzenie	Dowolny	7 (13,5)	52
		Suchość oka		3 (5,8)	52
		Zaćma		2 (3,8)	52
		Ból oka		0 (0,0)	52
		Krwotok w obrębie oka		0 (0,0)	52
		Opuchnięcie w obrębie oka		0 (0,0)	52
		Podrażnienie oka		0 (0,0)	52
		Przekrwienie oka		0 (0,0)	52
		Wzmoczone łzawienie		0 (0,0)	52
		Zapalenie spojówek		0 (0,0)	52
		Zmiany w obrębie rogówki		0 (0,0)	52
Zaburzenia ucha i błędnika					
<i>Wang 2013 (NCT00603447)</i>	24,4 mies.	Zaleganie woskowiny	Dowolny	1 (1,9)	52
Zaburzenia serca					

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		
				n (%)	N	
Wang 2013	24,4 mies.	Zaburzenia serca ogółem	Dowolny	10 (19,2)	52	
			≥3.*	3 (5,8)	52	
		Zatrzymanie akcji serca	5.	1 (1,9)	52	
Wang 2013 (NCT00603447)		Tachykardia	Dowolny	4 (7,7)	52	
				Dodatkowe skurcze	2 (3,8)	52
		Palpitacje		2 (3,8)	52	
		Bradykardia		1 (1,9)	52	
		Migotanie przedsionków		0 (0,0)	52	
Przerost komory		0 (0,0)		52		
Zaburzenia naczyniowe						
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Zakrzepica żył głębokich		Dowolny	5 (9,6)	52
		Nadciśnienie			4 (7,7)	52
Wang 2013		Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe		3.-4.	4 (7,7)	52
Wang 2013 (NCT00603447)		Uderzenia gorąca	Dowolny	2 (3,8)	52	
				Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	2 (3,8)	52
		Krwiak		1 (1,9)	52	
		Zapalenie żył		1 (1,9)	52	
		Kruchość żył		0 (0,0)	52	
		Uczucie zimna w kończynach		0 (0,0)	52	
		Zakrzepica żyły głównej		0 (0,0)	52	
Zespół pozakrzepowy	0 (0,0)	52				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Wang 2013	24,4 mies.	Kaszel		Dowolny	21 (40,4)	52
			3.-4.	1 (1,9)	52	
		Duszność	Dowolny	19 (36,5)	52	
			3.-4.	0 (0,0)	52	
Wang 2013 (NCT00603447)		Ból gardła i krtani	Dowolny	12 (23,1)	52	
		Przekrwienie błony śluzowej nosa		8 (15,4)	52	
		Kaszel produktywny		7 (13,5)	52	
		Dysfonia		6 (11,5)	52	
		Duszność wysiłkowa		6 (11,5)	52	
		Katar		6 (11,5)	52	
	Krwawienie z nosa	6 (11,5)		52		
	Świszczący oddech	4 (7,7)		52		
	Rumień gardła	3 (5,8)		52		
Krwioplucie	2 (3,8)	52				

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX	
				n (%)	N
		Zespół bezdechu sennego		2 (3,8)	52
		Czkawka		1 (1,9)	52
		Podrażnienie gardła		1 (1,9)	52
		Przekrwienie dróg oddechowych		1 (1,9)	52
		Przekrwienie zatok		1 (1,9)	52
		Rzęzenie		1 (1,9)	52
		Suchość w gardle		1 (1,9)	52
		Uczucie ucisku w gardle		1 (1,9)	52
		Wysięk opłucnowy		1 (1,9)	52
		Nacieki w płucach		0 (0,0)	52
		Ból związany z zapaleniem opłucnej		0 (0,0)	52
		Obrzęk opłucnej		0 (0,0)	52
Zaburzenia żołądka i jelit					
Wang 2013	24,4 mies.	Biegunka	Dowolny	30 (57,7)	52
			3.-4.	3 (5,8)	52
		Zaparcia	Dowolny	14 (26,9)	52
			3.-4.	0 (0,0)	52
Nudności	Dowolny	18 (34,6)	52		
	3.-4.	0 (0,0)	52		
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Wymioty	Dowolny	12 (23,1)	52
		Ból zęba		5 (9,6)	52
		Ból brzucha		4 (7,7)	52
		Wzdęcie brzucha		4 (7,7)	52
		Dyskomfort w jamie brzusznej		3 (5,8)	52
		Ból jamy ustnej		2 (3,8)	52
		Choroba refluksowa przełyku		2 (3,8)	52
		Krwawienie dziąseł		2 (3,8)	52
		Niestrawność		2 (3,8)	52
		Ból nadbrzusza		1 (1,9)	52
		Dyskomfort żołądka		1 (1,9)	52
		Hematochezja		1 (1,9)	52
		Zaburzenia tkanki miękkiej w obrębie jamy ustnej		1 (1,9)	52
		Zapalenie jamy ustnej		1 (1,9)	52
		Częste wypróżnienia		0 (0,0)	52
		Dyskomfort w nadbrzuszu		0 (0,0)	52
Dyskomfort w przełyku	0 (0,0)	52			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX		
				n (%)	N	
		Krwotok w jamie ustnej		0 (0,0)	52	
		Nietrzymanie stolca		0 (0,0)	52	
		Wzdęcia		0 (0,0)	52	
		Zaburzenia podniebienia		0 (0,0)	52	
		Obrzęk dziąseł		0 (0,0)	52	
		Zapalenie dziąseł		0 (0,0)	52	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Hiperbilirubinemia	Dowolny	1 (1,9)	52	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Suchość skóry	Dowolny	11 (21,2)	52	
Wang 2013		Wysypka	Dowolny	10 (19,2)	52	
				3.-4.	1 (1,9)	52
			Poty nocne		6 (11,5)	52
			Nadmierna potliwość		5 (9,6)	52
			Świąd		5 (9,6)	52
			Wylew podskórny		4 (7,7)	52
			Rumień		3 (5,8)	52
			Wysypka plamkowa		3 (5,8)	52
			Wysypka uogólniona		3 (5,8)	52
			Krwotok skóry		1 (1,9)	52
			Wysypka ze świądem		1 (1,9)	52
			Wzmogućona tendencja do powstawania siniaków		1 (1,9)	52
Wang 2013 (NCT00603447)			Zaburzenia paznokci	Dowolny	1 (1,9)	52
			Zmiana skórna		1 (1,9)	52
			Guzek podskórny		0 (0,0)	52
			Kontaktowe zapalenie skóry		0 (0,0)	52
			Kruchość skóry		0 (0,0)	52
			Łuszczenie się skóry		0 (0,0)	52
			Odbarwienie paznokci		0 (0,0)	52
		Odbarwienie skóry		0 (0,0)	52	
		Opuchnięcie twarzy		0 (0,0)	52	
		Wybroczyny		0 (0,0)	52	
		Zaburzenia skóry		0 (0,0)	52	
		Zaburzenia wzrostu włosów		0 (0,0)	52	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX	
				n (%)	N
Wang 2013		Skurcze mięśni	Dowolny	20 (38,5)	52
			3.-4.	2 (3,8)	52
		Ból pleców	Dowolny	16 (30,8)	52
			3.-4.	1 (1,9)	52
		Ból kończyn	Dowolny	13 (25,0)	52
			3.-4.	0 (0,0)	52
Ból stawów	Dowolny	13 (25,0)	52		
	3.-4.	1 (1,9)	52		
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Ból ściany klatki piersiowej	Dowolny	6 (11,5)	52
		Ból mięśni		5 (9,6)	52
		Ból ramion		5 (9,6)	52
		Ból w szczęcie		5 (9,6)	52
		Osłabienie mięśni		4 (7,7)	52
		Złamanie patologiczne		4 (7,7)	52
		Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy		3 (5,8)	52
		Sztwywność mięśniowo-szkieletowa		3 (5,8)	52
		Ból kości		2 (3,8)	52
		Ból szyi		2 (3,8)	52
		Zmniejszony zakres ruchu stawu		2 (3,8)	52
		Ból w odcinku krzyżowym kręgosłupa		1 (1,9)	52
		Ból pachwiny		0 (0,0)	52
		Drganie mięśni		0 (0,0)	52
		Opuchnięcie stawu		0 (0,0)	52
		Zapalenie ścięgien		0 (0,0)	52
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Niewydolność nerek	Dowolny	2 (3,8)	52
		Oddawanie moczu w nocy		2 (3,8)	52
		Dyzuria		1 (1,9)	52
		Krwimocz		1 (1,9)	52
		Parcie na mocz		1 (1,9)	52
		Nietrzymanie moczu		0 (0,0)	52
		Zatrzymanie moczu		0 (0,0)	52
		Białkomocz		0 (0,0)	52
		Utrudnione oddawanie moczu		0 (0,0)	52
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Ból miednicy	Dowolny	1 (1,9)	52
		Krwotok pochwowy		0 (0,0)	52

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX	
				n (%)	N
		Krwotok pomenopauzalny		0 (0,0)	52
		Zanikowe zapalenie pochwy i sromu		0 (0,0)	52
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych					
<i>Wang 2013</i>		Zwiększona aktywność ALAT	Dowolny	7 (13,5)	52
			3.-4.	4 (7,7)	52
<i>Wang 2013 (NCT00603447)</i>		Zwiększona aktywność AspAT		6 (11,5)	52
		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Dowolny	6 (11,5)	52
<i>Wang 2013</i>		Obniżone stężenie hemoglobiny we krwi	Dowolny	4 (7,7)	52
			3.-4.	4 (7,7)	52
<i>Wang 2013 (NCT00603447)</i>	24,4 mies.	Obniżone stężenie dwuwęglanów we krwi		4 (7,7)	52
		Zmniejszenie masy ciała		3 (5,8)	52
		Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi		3 (5,8)	52
		Szmer sercowy		2 (3,8)	52
		Zwiększenie masy ciała		2 (3,8)	52
		Zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca		1 (1,9)	52
		Zmniejszenie liczby płytek krwi	Dowolny	1 (1,9)	52
		Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi		1 (1,9)	52
		Zwiększenie wartości międzynarodowego znormalizowanego współczynnika		1 (1,9)	52
		Nieregularne tętno		0 (0,0)	52
		Obniżone stężenie magnezu we krwi		0 (0,0)	52
		Obniżone stężenie wapnia we krwi		0 (0,0)	52
		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Wang 2013</i>	24,4 mies.	Zmęczenie	Dowolny	36 (69,2)	52
			3.-4.	6 (11,5)	52
		Gorączka	Dowolny	23 (44,2)	52
			3.-4.	0 (0,0)	52
		Obrzęk obwodowy	Dowolny	19 (36,5)	52
			3.-4.	0 (0,0)	52
<i>Wang 2013 (NCT00603447)</i>	24,4 mies.	Astenia		7 (13,5)	52
		Ból		6 (11,5)	52
		Dreszcze		5 (9,6)	52
		Drażliwość	Dowolny	4 (7,7)	52
		Ból w klatce piersiowej		3 (5,8)	52
		Ogólne złe samopoczucie		3 (5,8)	52

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX	
				n (%)	N
		Zaburzenia chodu		3 (5,8)	52
		Ciastowaty obrzęk		3 (5,8)	52
		Objawy grypopodobne		2 (3,8)	52
		Progresja choroby		2 (3,8)	52
		Ból w miejscu cewnikowania		1 (1,9)	52
		Dyskomfort w obrębie klatki piersiowej		1 (1,9)	52
		Krwotok w miejscu iniekcji		1 (1,9)	52
		Obrzęk		1 (1,9)	52
		Odczuwanie roztrzęsienia		1 (1,9)	52
		Podrażnienie w miejscu iniekcji		1 (1,9)	52
		Pozasercowy ból w klatce piersiowej		1 (1,9)	52
		Reakcja w miejscu infuzji		1 (1,9)	52
		Ból pachy		0 (0,0)	52
		Krwiak w miejscu cewnikowania		0 (0,0)	52
		Krwotok w miejscu cewnikowania		0 (0,0)	52
		Krwotok w miejscu nakłucia naczynia		0 (0,0)	52
		Nietolerancja wysokiej temperatury		0 (0,0)	52
		Obrzęk twarzy		0 (0,0)	52
		Odczuwanie gorąca i zimna		0 (0,0)	52
		Odczuwanie zmiany ciepłoty ciała		0 (0,0)	52
Siniak w miejscu infuzji	0 (0,0)	52			
Torbiel	0 (0,0)	52			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Stłuczenie	Dowolny	5 (9,6)	52
		Powikłania w miejscu nacięcia		2 (3,8)	52
		Upadek		1 (1,9)	52
		Uszkodzenie skóry		1 (1,9)	52
		Reakcja przetoczeniowa		0 (0,0)	52
		Złamanie kości ramiennej		0 (0,0)	52
		Zadrapanie		0 (0,0)	52
Procedury medyczne i chirurgiczne					
Wang 2013 (NCT00603447)	24,4 mies.	Ekstrakcja zęba	Dowolny	0 (0,0)	52
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego - krytyczna					

*w tym świeży zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, bradykardia, tachykardia, zespół chorego węzła zatokowo-przedsionkowego, choroba niedokrwienna serca

**w tym: neuropatia obwodowa, neuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, nerwobóle, obwodowa neuropatia ruchowa

4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ PRAC 2016 [48] oraz PRAC 2016a [47];
- ⊗ Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis® [41];
- ⊗ FDA 2016 [46] oraz FDA 2016a [45];
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [44].

5.1.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono dwa dokumenty wydane przez *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – z 10 maja 2016 (PRAC 2016) oraz 9 czerwca 2016 (PRAC 2016a) odnoszące się do karfilzomibu.

PRAC 2016

W dokumencie Komisja wskazała na zwiększone ryzyko występowania żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (na podstawie badań klinicznych) oraz potencjalnego ryzyka związanego z toksycznością rozrodczą i rozwojową. Zaleciła jednocześnie odniesienie się do tych zdarzeń w dokumencie dot. planu zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*).

Komisja zaleciła również aktualizację RMP w stosunku do nowego wskazania do stosowania karfilzomibu, a mianowicie możliwości zastosowania karfilzomibu wyłącznie z deksametazonem, bez lenalidomidu. RMP powinien odnieść się do ryzyka toksyczności rozrodczej i rozwojowej. Należy również rozważyć aspekty dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej.

PRAC 2016a

W dokumencie Komisja wskazała, że podmiot odpowiedzialny powinien zaktualizować RMP odnośnie możliwości podawania większej dawki karfilzomibu w krótszym czasie infuzji (w ciągu 10 minut zamiast 30 minut), co powinno zostać uwzględnione w sekcji związanej z ryzykiem wystąpienia błędów medycznych. Konieczne jest również ściśle monitorowanie działań niepożądanych związanych z takim podaniem leku. Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie PBRER/PSUR odniósł się do tej kwestii.

Pozostałe informacje zamieszczone w komunikatach PRAC zostały uwzględnione w ChPL Kyprolis®.

5.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

5.1.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Ponieważ lek Kyprolis® jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL tych produktów. W związku z tym, że produkt Kyprolis® może być stosowany w skojarzeniu z LEN należy zwrócić szczególną uwagę na informacje o testach ciążowych i wymaganiach dotyczących zapobiegania ciąży.

Zaburzenia serca

U chorych leczonych produktem Kyprolis® zgłaszano przypadki niewydolności serca lub nasilenia niewydolności serca, niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału mięśnia sercowego. Stwierdzono zgon chorego z powodu zatrzymania akcji serca następnego dnia po podaniu produktu Kyprolis® i odnotowano śmiertelne przypadki niewydolności serca oraz zawału mięśnia sercowego.

Chociaż przed podaniem produktu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie chorego, wszystkich chorych należy obserwować w celu wykrycia przeciążenia objęściowego serca. Dotyczy to zwłaszcza chorych, u których istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca. U chorych, u których w momencie rozpoczęcia leczenia występuje niewydolność serca lub istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca, całkowitą objętość płynów można zmodyfikować odpowiednio do wskazań klinicznych.

W przypadku wystąpienia incydentów sercowych stopnia 3. lub 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis® do czasu ich ustąpienia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka. Ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest zwiększone u chorych w podeszłym wieku (≥ 75 lat). Do udziału w badaniach klinicznych nie kwalifikowano chorych z niewydolnością serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA (ang. *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne), po niedawno przebyłym zawale mięśnia sercowego i z niekontrolowanymi farmakologicznie nieprawidłowymi zmianami przewodzenia impulsów w sercu. U tych chorych ryzyko rozwoju powikłań kardiologicznych jest zwiększone. U chorych z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami niewydolności serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA, po niedawno przebyłym zawale mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 4 miesięcy) i z niekontrolowaną dławicą piersiową lub zaburzeniami rytmu serca, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kyprolis® należy przeprowadzić wszechstronną ocenę

stanu zdrowia chorego. Ocena ta powinna być skoncentrowana na optymalizacji stanu chorego, a w szczególności uregulowaniu ciśnienia krwi i przywróceniu równowagi płynów. Następnie należy zachować ostrożność w trakcie leczenia chorego i objąć ich ścisłym nadzorem.

Zmiany w zapisie elektrokardiografii

Podczas badań klinicznych odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie można wykluczyć wpływu produktu Kyprolis® na wydłużenie odstępu QT.

Toksyczny wpływ na układ oddechowy

U chorych otrzymujących produkt Kyprolis® występowały przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej, ostra niewydolność oddechowa i ostre rozlane naciekowe zapalenie płuc, takie jak zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie płuc. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę i przerwać stosowanie produktu Kyprolis® do czasu ustąpienia objawów, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Nadciśnienie płucne

U chorych leczonych produktem Kyprolis® zgłaszano przypadki nadciśnienia płucnego. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę chorego zależnie od okoliczności. W przypadku stwierdzenia nadciśnienia płucnego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis® do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Duszność

U chorych leczonych produktem Kyprolis® często zgłaszano występowanie duszności. Należy ocenić duszność, aby wykluczyć zaburzenia układu krążenia i oddechowego, w tym niewydolność serca i zespoły płucne. W przypadku stwierdzenia duszności stopnia 3. i 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis® do czasu jej ustąpienia lub powrotu do stanu początkowego, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Nadciśnienie

Podczas stosowania produktu Kyprolis® obserwowano występowanie nadciśnienia, w tym przełomu nadciśnieniowego i stanu zagrożenia w przebiegu nadciśnienia. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. U wszystkich chorych należy rutynowo przeprowadzać ocenę w celu wykrycia nadciśnienia i w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. Jeśli nadciśnienia nie można kontrolować, należy zmniejszyć dawkę produktu Kyprolis®. W przypadku stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis® do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Ostra niewydolność nerek

U osób otrzymujących produkt Kyprolis® zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek.

Przypadki ostrej niewydolności nerek zgłaszano częściej u chorych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego stosujących produkt Kyprolis® w monoterapii. W badaniach klinicznych fazy 3., częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących ostrej niewydolności nerek była większa u chorych z niższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia niż wśród chorych z wyższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia. U większości chorych wartość klirensu kreatyniny była niezmienna w czasie. Przynajmniej raz w miesiącu lub według uznanych zaleceń postępowania terapeutycznego, należy kontrolować czynność nerek, zwłaszcza u chorych z niską wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku.

Zespół rozpadu guza

Wśród chorych otrzymujących Kyprolis® zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, w tym ze skutkiem śmiertelnym. Chorych z rozległymi zmianami nowotworowymi należy uważać za osoby, u których ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza jest zwiększone. Przed podaniem produktu Kyprolis® w cyklu 1., a w razie potrzeby także w kolejnych cyklach, należy upewnić się, że chorzy są dobrze nawodnieni. U chorych, u których stwierdza się duże ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza, należy rozważyć podanie produktów obniżających stężenie kwasu moczowego. W trakcie leczenia chorych należy monitorować w celu wykrycia objawów zespołu rozpadu guza (w tym oznaczaniem stężeń elektrolitów w surowicy krwi w regularnych odstępach) i w razie ich wystąpienia bezzwłocznie zastosować odpowiednie

postępowanie. Podawanie produktu Kyprolis® należy przerwać do czasu ustąpienia objawów zespołu rozpadu guza.

Reakcja na wlew

U osób otrzymujących produkt Kyprolis® zgłaszano występowanie reakcji na wlew, w tym reakcji groźnych dla życia. Do ich objawów można zaliczyć gorączkę, dreszcze, bóle stawów, bóle mięśni, zaczerwienienie twarzy, obrzęk twarzy, wymioty, osłabienie, duszność, niedociśnienie, omdlenie, uczucie ucisku w klatce piersiowej lub dławicę piersiową. Reakcje te mogą wystąpić bezpośrednio po podaniu lub przed upływem 24 godzin po podaniu karfilzomibu. Przed podaniem produktu Kyprolis® należy zastosować deksametazon w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew.

Krwotok i małopłytkowość

U chorych leczonych produktem Kyprolis® zgłaszano przypadki krwotoków (np. krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok płucny i krwotok wewnątrzczaszkowy), które były często związane z małopłytkowością. Niektóre z tych zdarzeń były zakończone zgonem. Kyprolis® powoduje małopłytkowość, przy czym liczba płytek krwi jest najmniejsza w 8. lub 15. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni, a przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia zwiększa się ponownie do wartości na początku leczenia (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia produktem Kyprolis® należy często kontrolować liczbę płytek krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać dawkowanie leku.

Zakrzepica żylna

U chorych otrzymujących Kyprolis® zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, obejmujących zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej zakończony zgonem. Należy ściśle monitorować chorych ze znanymi czynnikami ryzyka występowania choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym chorych z zakrzepicą w wywiadzie. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy (np. leki pobudzające erytropoezę lub hormonalna terapia zastępcza). Zaleca się, aby chorzy i lekarze zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy pouczyć chorych o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów jak zadyszka, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, obrzęk lub ból kończyn

górnym lub dolnym. W zależności od indywidualnej oceny korzyści i ryzyka należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Hepatotoksyczność

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne. Kyprolis® może spowodować zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku. Aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny należy oznaczyć na początku leczenia, a następnie kontrolować raz w miesiącu w trakcie leczenia karfilzomibem, niezależnie od wartości na początku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa

Wśród chorych otrzymujących produkt Kyprolis® zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTPr, ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS, ang. *haemolytic uraemic syndrome*). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Chorych należy monitorować w celu wykrycia występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów TTPr/HUS. W razie podejrzenia TTPr/HUS należy przerwać podawanie produktu Kyprolis® i przeprowadzić ocenę chorych w celu ewentualnego występowania TTPr/HUS. Po wykluczeniu TTPr/HUS można wznowić leczenie produktem Kyprolis®. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis® jest bezpieczne u chorych, u których wcześniej rozpoznano TTPr/HUS.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Wśród osób otrzymujących Kyprolis® zgłaszano przypadki PRES. PRES, nazywany wcześniej zespołem odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, jest rzadkim zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się pod postacią drgawek, bólu głowy, letargu, splątania, utraty widzenia, zaburzeń świadomości oraz innych zaburzeń widzenia i neurologicznych z towarzyszącym nadciśnieniem. Rozpoznanie zespołu potwierdza się na podstawie wyników obrazowych badań neuroradiologicznych. W razie podejrzenia PRES należy przerwać podawanie produktu Kyprolis®. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis® jest bezpieczne u chorych, u których wcześniej rozpoznano PRES.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym [i (lub) ich partnerzy] muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po jego zakończeniu. Mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu, jeśli ich partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji. Karfilzomib może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zawartość sodu

Produkt Kyprolis® zawiera 0,3 mmol (7 mg) sodu. Należy to wziąć pod uwagę u chorych wymagających diety niskosodowej.

5.1.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Kyprolis®.

Zestawienie dotyczy działań niepożądanych dotyczących zarówno stosowania KAR w schemacie z LEN i DEX, jak również z samym DEX. W ChPL Kyprolis® nie przedstawiono danych rozdzielnie dla poszczególnych schematów.

Do najcięższych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Kyprolis®, zalicza się: działania kardiotoksyczne, toksyczny wpływ na układ oddechowy, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie włącznie z przełomem nadciśnieniowym, ostrą niewydolność nerek, TLS, reakcje na infuzje, małopłytkowość, działania hepatotoksyczne, PRES i TTP/HUS. W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis® działania kardiotoksyczne i duszność występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia. Najczęściej występujące działania niepożądane (odnotowane u $>20\%$ osób) to: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, małopłytkowość, nudności, gorączka, duszność, infekcje górnych dróg oddechowych, kaszel i obrzęki obwodowe.

Po analizie badań klinicznych z zastosowaniem leku w schematach dwu/trójlekowych, stwierdzono potencjalny związek z wielkością dawki działań niepożądanych takich jak: niewydolność serca, duszność, nadciśnienie tętnicze krwi oraz nadciśnienie płucne.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość działań niepożądanych dla karfilzomibu, lenalidomidu oraz deksametazonu. Kody według klasyfikacji ICD-10 przypisano częstym

działaniom niepożądanym. Tabelę opracowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kyprolis®* [61], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Revlimid®* [43] i *Charakterystyki Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason®* [42]

Tabela 105.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych KAR+LEN+DEX w ramach badań klinicznych

	KAR		LEN*		DEX	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc (ICD-10: J18), zakażenie dróg oddechowych (ICD-10: J06.9 oraz J22), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (ICD-10: J00)	Bardzo często	Zapalenie płuc (ICD-10: J18), zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06.9), zakażenia bakteryjne (ICD-10: A49.9), zakażenia wirusowe (ICD-10: B34.8), zakażenia grzybicze (ICD-10: B49) (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (ICD-10: J00), zapalenie gardła (ICD-10: J02), zapalenie oskrzeli (ICD-10: J40)	Bardzo często	b/d	b/d
	Posocznica, grypa, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie wirusowe, zapalenie błony śluzowej nosa	Często	Posocznica, zapalenie zatok <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), posocznica, zapalenie oskrzeli	Często		
	Zakażenie płuc	Niezbyt często				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	b/d	b/d	<u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, rak płaskokomórkowy skóry	Często	b/d	b/d
			Rak podstawnokomórkowy, rak płaskonabłonkowy <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> ostra białaczka	Niezbyt często		

	KAR		LEN*		DEX	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
			limfoblastyczna z komórek T, rak podstawnokomórkowy, TLS			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość (ICD-10: D69.6), neutropenia (ICD-10: D70), niedokrwistość (ICD-10: D64, limfopenia (ICD-10: D72.8)	Bardzo często	Neutropenia (ICD-10: D70), małopłytkowość (ICD-10: D69.6), niedokrwistość (ICD-10: D64), zaburzenia krwotoczne (ICD-10: D68), leukopenia (ICD-10: D72.8) <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia	Bardzo często		
	Gorączka neutropeniczna, leukopenia	Często	Gorączka neutropeniczna, pancytopenia <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> gorączka neutropeniczna, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	Często	b/d	b/d
	HUS	Niezbyt często	Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> nadkrzepliwość, koagulopatia	Niezbyt często		
	TTP, mikroangiopatia zakrzepowa	Rzadko				

	KAR		LEN*		DEX	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często	Reakcja nadwrażliwości	Niezbyt często	Zwiększenie podatności i ciężkości infekcji z zahamowaniem ich klinicznych objawów, oporne infekcje, nawroty nieczynnej gruźlicy, zmniejszenie odpowiedzi na szczepionki i testy skórne, reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	b/d
Zaburzenia endokrynologiczne	b/d	b/d	Niedoczynność tarczycy	Często	Zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki, zespół Cushinga, hirsutyzm, zmniejszona tolerancja węglowodanów, zwiększenie zapotrzebowania na	b/d

	KAR		LEN*		DEX	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
					insulinę i leki przeciwcukrzycowe, przedwczesne kostnienie	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia (ICD-10: E87.6), hiperglikemia (ICD-10: R73.9), zmniejszenie łaknienia (ICD-10: R63.0)	Bardzo często	Hipokaliemia (ICD-10: E87.6), hiperglikemia (ICD-10: R73.9), hipokalcemia (ICD-10: E83.5), zmniejszone łaknienie (ICD-10: R63.0), zmniejszenie masy ciała (ICD-10: R63.4);	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała, ujemny bilans azotowy i wapniowy, zwiększenie apetytu, zatrzymanie sodu i wody, utrata potasu, zasadowica z niedoboru potasu	b/d
	Odwodnienie, hiperkaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hiperkalcemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hipoalbuminemia	Często	Hipomagnezemia, hiperurykemia, odwodnienie <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> hipokaliemia, hiperglikemia, hipokalcemia, cukrzyca, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperurykemia, dna moczanowa, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała	Często		
	TLS	Niezbyt często				
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna (ICD-10: F51.0)	Bardzo często	Depresja (ICD-10: F32.9), bezsenność (ICD-10: F51.0)	Bardzo często	Choroby afektywne (drażliwość, euforia, depresja i zmiany nastroju, myśli samobójcze), reakcje psychiczne (mania, omamy, urojenia, pogorszenie schizofrenii), zaburzenia zachowania, nerwowość, lęk, zaburzenia snu, zaburzenia funkcji	b/d
	Zaburzenia lękowe	Często	<u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> depresja, bezsenność	Często		
			Utrata popędu płciowego	Niezbyt często		

	KAR		LEN*		DEX	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
					poznawczych (dezorientacja, zaniki pamięci)	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (ICD-10: R42), neuropatia obwodowa (ICD-10: G90.0), bóle głowy (ICD-10: R51)	Bardzo często	Neuropatie obwodowe (ICD-10: G90.0) (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy (ICD-10: R42), drżenie (ICD-10: R25.1), zaburzenia smaku (ICD-10: R43.2), ból głowy (ICD-10: R51)	Bardzo często	Drgawki, pogorszenie padaczki, wzrost ciśnienia śródczaszkowego i obrzęk opuszki (pseudo guz mózgu), zawroty głowy, bóle głowy, uzależnienie psychologiczne	b/d
	Parestezje, niedoczulica	Często	Ataksja, zaburzenia równowagi <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> epizody mózgowo-naczyniowe, zawroty głowy, omdlenia	Często		
	Krwotok wewnątrzczaszkowy, incydenty naczyniomózgowe	Niezbyt często	<u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> krwotok wewnątrzczaszkowy, przemijający napad niedokrwieny, udar niedokrwieny	Niezbyt często		
	PRES	Rzadko				
Zaburzenia w obrębie oka	Zaćmy, niewyraźne widzenie	Często	Zaćma (ICD-10: H26.9), niewyraźne widzenie (ICD-10: H53.8)	Bardzo często	Zaćma podtorebkowa tylna, zwiększone ciśnienia śródgałkowe, jaskra, tarcza zastoinowa, wytrzeszcz, ścięczenie rogówki i twardówki, zaostrzenie choroby wirusowej i grzybiczej oka	b/d
			Zmniejszona ostrość widzenia <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> zaćma	Często		
			<u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> ślepotą	Niezbyt często		

	KAR		LEN*		DEX	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ucha i błędnika	b/d	b/d	Głuchota (włączając niedosłuch), szумы uszne	Często	b/d	b/d
Zaburzenia serca	Niewydolność serca, migotanie przedsionków, tachykardia, kołatanie serca	Często	Migotanie przedsionków, bradykardia <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki), migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca	Często	Zakrzep z zatorami, pęknięcie ściany mięśnia sercowego po świeżym zawale mięśnia sercowego, nadciśnienie	b/d
	Zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	Niezbyt często		
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie (ICD-10: I10)	Bardzo często	Epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich (ICD-10: I80.2) i zatorowości płucnej (ICD-10: I26) <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	Bardzo często	b/d	b/d
	Zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie, zaczerwienienie twarzy	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny	Często		

	KAR		LEN*		DEX	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
			<u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> zapalenie naczyń			
	Przełom nadciśnieniowy, krwotok	Niezbyt często	<u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki	Niezbyt często		
	Stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia	Rzadko				
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (ICD-10: R06.0), kaszel (ICD-10: R05)	Bardzo często	Duszność (ICD-10: R06.0), krwawienie z nosa (ICD-10: R04.0)	Bardzo często	b/d	b/d
	Zatorowość płucna, obrzęk płuc, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, dysfonia, świszczący oddech, nadciśnienie płucne	Często	<u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> ostre wyczerpanie oddechowe, duszność	Często		
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostra niewydolność oddechowa, krwotok płucny, choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc	Niezbyt często				
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty (ICD-10: R11), biegunka (ICD-10: K59.1), zaparcie (ICD-10: K59.0), ból brzucha (ICD-10: R10), nudności (ICD-10: R11)	Bardzo często	Biegunka (ICD-10: K59.1), zaparcie (ICD-10: K59.0), ból brzucha (ICD-10: R10), nudności (ICD-10: R11), wymioty (ICD-10: R11), niestrawność (ICD-10: K30)	Bardzo często	Niestrawność, wrzód trawienny z możliwą perforacją i krwawieniem, ostre zapalenie trzustki, zakażenie grzybicze, wrzodziejące zapalenie przełyku, wzdęcia, wymioty, nudności	b/d
	Niestrawność, ból zęba	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie	Często		

	KAR		LEN*		DEX	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
			dziąseł)^, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> biegunka, ból brzucha, zaparcie, nudności, wymioty			
	Krwotok z przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego	Niezbyt często	Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	Niezbyt często		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy, hiperbilirubinemia	Często	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> zastój żółci, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	Często	b/d	b/d
	Niewydolność wątroby, cholestaza	Niezbyt często	Niewydolność wątroby <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> niewydolność wątroby	Niezbyt często		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, rumień, nadmierna potliwość	Często	Wysypka (ICD-10: R21), świąd (ICD-10: L29)	Bardzo często	Upośledzone gojenie ran, sińce, sścieńczenia skóry, wybroczyny i wylewy krwawe, rumień, rozstępy, trądzik, zwiększona potliwość	b/d
			Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, rumień <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> wysypka	Często		
			Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło	Niezbyt często		

	KAR		LEN*		DEX	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców (ICD-10: 54), bóle stawów (ICD-10: M25.5), ból kończyny (ICD-10: M79.6), skurcze mięśni (ICD-10: M62.8)	Bardzo często	Kurcze mięśni (ICD-10: M62.8), ból kości (ICD-10: M85.8), ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (ICD-10: M79), ból stawów (ICD-10: M25.5);	Bardzo często	Osteoporoza, złamania kręgów i kości długich, martwica kości, zerwanie ścięgien, osłabienie siły działania mięśni	b/d
	Ból kostno-mięśniowy, ból kostnomięśniowy w obrębie klatki piersiowej, ból kości, ból mięśni, osłabienie siły mięśni	Często	Oslabienie mięśni, obrzęki stawów, ból mięśni <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> osłabienie mięśni, ból kości	Często		
			<u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> obrzęk stawów	Niezbyt często		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi (SCr, ang. <i>serum creatinine concentration</i>) (ICD-10: R79)	Bardzo często	Niewydolność nerek (włączając ostre przypadki) (ICD-10: N17, N18, N19)	Bardzo często	b/d	b/d
	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zmniejszenie klirensu kreatyniny (CrCL, ang. <i>creatinine clearance</i>)	Często	Krwiomocz, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu	Często		
			Nabyty zespół Fanconiego <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> martwica kanalików nerkowych	Niezbyt często		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	b/d	b/d	Zaburzenia wzrodu	Często	b/d	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja na infuzję (ICD-10: T80), gorączka (ICD-10: R50.9), obrzęk obwodowy (ICD-10: R60.9), osłabienie	Bardzo często	Zmęczenie (ICD-10: R53), obrzęk (ICD-10: R60) (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka (ICD-10: R50.9), astenia (ICD-10: R53), objawy grypopodobne	Bardzo często	Leukocytoza, czkawka, złe samopoczucie	b/d

	KAR		LEN*		DEX	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
	(ICD-10: R53), zmęczenie (ICD-10: R53)		(ICD-10: kategoria R) (włączając gorączkę, kaszel, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia)			
	Ból w klatce piersiowej, ból, odczyn w miejscu podania infuzji, dreszcze	Często	Ból w klatce piersiowej, letarg <u>Działania niepożądane 3.-4. stopnia:</u> zmęczenie, gorączka, astenia	Często		
	Niewydolność wielonarządowa	Niezbyt często				
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP, ang. <i>C-Reactive Protein</i>), zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Często	Zwiększone stężenie CRP	Często	b/d	b/d
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	b/d	b/d	Upadki, stłuczenie	Często	b/d	b/d

*działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis® niewydolność serca została zgłoszona u około 7% chorych (u < 5% chorych miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia), zawał mięśnia sercowego został zgłoszony u około 2% chorych (u < 1,5% chorych miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia) i niedokrwienie mięśnia sercowego zostało zgłoszone u około 1% chorych (u < 1% chorych miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia). Zdarzenia te występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia (< 5 cykli).

Duszność

Duszność zgłoszono u około 30% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis®. W większości przypadków działania niepożądane w postaci duszności nie były uważane za ciężkie (u < 5% chorych miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia), ustępowały, rzadko wymagały rezygnacji z leczenia i pojawiały się we wczesnym okresie badania (< 3 cykle leczenia).

Nadciśnienie tętnicze w tym przełom nadciśnieniowy

Po podaniu produktu Kyprolis® występowały przypadki przełomu nadciśnieniowego (stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienie wymagające pilnej interwencji medycznej). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem tętniczym występowały u około 20% chorych (zdarzenia ≥ 3 . stopnia u około 6% chorych), natomiast przełom nadciśnieniowy wystąpił u < 0,5% chorych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z nadciśnieniem tętniczym była zbliżona u chorych z nadciśnieniem i bez nadciśnienia w wywiadzie.

Małopłytkowość

Podczas badań klinicznych, małopłytkowość zaobserwowano u około 40% chorych (zdarzenia ≥ 3 . stopnia u około 20% chorych). Lek Kyprolis® hamuje proces fragmentacji megakariocytów, w wyniku czego przyczynia się do wystąpienia klasycznej cyklicznej małopłytkowości, przy czym liczba płytek krwi jest najmniejsza w 8. lub 15. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni i zazwyczaj powraca do wartości początkowych przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia.

Żylna zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Przypadki żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zakrzepicę żył głębokich oraz zator tętnicy płucnej prowadzący do zgonu, były zgłaszane u chorych otrzymujących Kyprolis®. Całkowita częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa w ramionach z produktem Kyprolis® dwóch badań 3. fazy. W badaniu PX-171-009 częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 15,3% w ramieniu KAR+LEN+DEX i 9,0% w ramieniu LEN+DEX. Zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ≥ 3 . stopnia zostały zgłoszone u 5,6% chorych w ramieniu KAR+LEN+DEX i u 3,9% chorych w ramieniu LEN+DEX.

Niewydolność wątroby

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne, u <1% chorych uczestniczących w badaniach klinicznych.

Chorzy w podeszłym wieku (≥ 75 lat)

Ogólnie w badaniach klinicznych, w których stosowano karfilzomib pewne zdarzenia niepożądane (w tym zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, duszność, leukopenia i małopłytkowość) występowały z większą częstością u chorych w wieku ≥ 75 lat niż u osób w wieku < 75 lat.

5.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

Na stronie FDA odnaleziono dokument (*FDA 2016*) zawierający dwa komunikaty dotyczące zmian wprowadzonych w ChPL Kyprolis®.

Pierwszy z nich, ze stycznia 2016 roku dotyczył ostrzeżeń związanych z kardi toksycznością, zakrzepicą żylną oraz mikroangiopatią zakrzepową. Opisano w nim zwiększone ryzyko powikłań sercowych i konieczność kompleksowej oceny medycznej (w tym ciśnienia krwi oraz kontroli płynów) przed rozpoczęciem terapii lekiem Kyprolis®.

W przypadku zakrzepicy żyłnej, chorym stosującym karfilzomib w schemacie z deksametazonem i/lub lenalidomidem zalecono profilaktykę przeciwzakrzepową dobraną dla danego chorego po dokonaniu oceny ryzyka na jakie może być on narażony. U chorych

leczonych karfilzomibem w takim samym schemacie terapeutycznym, stosujących równocześnie doustne środki antykoncepcyjne lub antykoncepcję hormonalną, której stosowanie związane jest ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy, podczas leczenia karfilzomibem należy rozważyć alternatywną metodę skutecznej antykoncepcji.

Ponadto komunikat FDA dotyczył również odnotowanych przypadków mikroangiopatii zakrzepowej, w tym TTP oraz HUS (w tym niektórych przypadków śmiertelnych) u chorych leczonych karfilzomibem.

Drugi komunikat, opublikowany w marcu 2015 roku dotyczył dodanych do ChPL Kyprolis® sekcji na temat TTP, HUS oraz PRES.

Odnaleziono również dokument FDA [45], w którym zamieszczono informacje, że stosując karfilzomib należy zapoznać się z następującymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności (sekcja ta została zaktualizowana w sierpniu 2016 roku):

- ⊗ kardiotoksyczność (chorych należy monitorować w szczególności pod kątem wystąpienia objawów niewydolności serca lub niedokrwienia);
- ⊗ ostra niewydolność nerek (należy monitorować stężenie kreatyniny w surowicy);
- ⊗ TLS (chorego należy odpowiednio nawodnić przed podaniem leku oraz monitorować m.in. poziom kwasu moczowego);
- ⊗ toksyczność płuc (w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostra niewydolność oddechowa i ostra rozlana choroba naciekowa płuc);
- ⊗ nadciśnienie płucne;
- ⊗ duszność;
- ⊗ nadciśnienie w tym przełom nadciśnieniowy;
- ⊗ zakrzepica żylna (zalecana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa);
- ⊗ reakcje związane z infuzją (zaleca się preedykację deksametazonem);
- ⊗ krwotok (w tym: o skutku śmiertelnym lub poważne przypadki krwotoku żołądkowo-jelitowego, krwawienia z płuc i krwotok wewnątrzczaszkowy);
- ⊗ małopłytkowość (należy monitorować liczbę płytek krwi);
- ⊗ hepatotoksyczność i niewydolność wątroby (należy regularnie monitorować aktywność enzymów wątrobowych);
- ⊗ mikroangiopatia zakrzepowa (należy monitorować objawy);
- ⊗ PRES (u niektórych chorych należy rozważyć badanie rezonansem magnetycznym);
- ⊗ działanie toksyczne na zarodek i płód (należy unikać zajścia w ciążę podczas terapii).

5.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania KAR u chorych na szpiczaka mnogiego. Dane te zbierano do października 2016 roku. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Tabela 106.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych KAR

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	106
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	66
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	123
Zaburzenia układu immunologicznego	10
Zaburzenia endokrynologiczne	4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	41
Zaburzenia psychiczne	17
Zaburzenia układu nerwowego	69
Zaburzenia w obrębie oka	7
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	140
Zaburzenia naczyniowe	46
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	121
Zaburzenia żołądka i jelit	49
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	20
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	24
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	29
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	75
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	177
Badania diagnostyczne	98
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	44
Uwarunkowania społeczne	2

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Procedury medyczne i chirurgiczne	13
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	0

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń serca, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

6. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została oparta tylko na jednym badaniu randomizowanym (*ASPIRE*), przy czym należy zaznaczyć, że było to badanie wysokiej jakości przeprowadzone na licznej grupie chorych. Dodatkowo ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wykonano na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego *Wang 2013*.
- ⊗ Badanie *ASPIRE* było badaniem otwartym, w którym badacz i uczestnicy badania nie podlegali zaślepieniu, z tego powodu ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia, czy raportowanie zdarzeń niepożądanych przez chorych mogły być obciążone błędem. Fakt ten ma jednak znacznie mniejszy wpływ na obiektywne punkty końcowe, takie jak OS czy PFS, który w badaniu był pierwszorzędnym punktem końcowym.
- ⊗ Leczenie szpiczaka nacelowane jest na przedłużenie przeżycia, natomiast pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu *ASPIRE* był PFS. Należy jednak zaznaczyć, że OS również był oceniany w czasie badania *ASPIRE*. Ponadto w badaniach RCT u chorych na nowotwory, PFS może być stosowany jako surogat dla OS, przy czym będzie to surogat o ograniczonej istotności klinicznej. PFS w odróżnieniu od OS wymaga krótszego okresu obserwacji, co w przypadku chorób nowotworowych ma szczególne znaczenie. Dodatkowo punkt ten uwzględnia zgony z każdej przyczyny. [24].
- ⊗ Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności praktycznej schematu KAR+LEN+DEX w populacji docelowej ani ogólnej.

- ⊗ Dla części punktów końcowych przeprowadzono analizę *post-hoc*, która przeważnie uważana jest za mniej wartościową od analizy wykonanej zgodnie z protokołem badania. Należy jednak zaznaczyć, że analizę tę wykonano dla zdecydowanej mniejszości punktów i ich ocena nie wpływa na ogólne wnioskowanie.
- ⊗ W analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla leku Farydak® [2] podano informację, że średnia wieku chorych leczonych na szpiczaka w Polsce wynosi 67,2 roku. We włączonym badaniu *ASPIRE* podano natomiast informację o medianie wieku chorych po 1 linii leczenia, która w grupie badanej wynosiła 65 lat (53,30% chorych było w wieku \geq 65 lat), a w grupie kontrolnej 66 lat (56,7% chorych było w wieku \geq 65 lat). Oznacza to, że chorzy z badania *ASPIRE* mogą być młodsi niż chorzy w populacji polskiej, jednak należy podkreślić, że część wyników została przedstawiona dla podgrup chorych w podziale ze względu na wiek. Wyniki te były z reguły zbliżone do wyników dla populacji ogółem.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia karfilzomibem w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem względem terapii z zastosowaniem lenalidomidu i deksametazonu.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie karfilzomibu w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem w praktyce klinicznej w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego w II, III i IV linii leczenia.

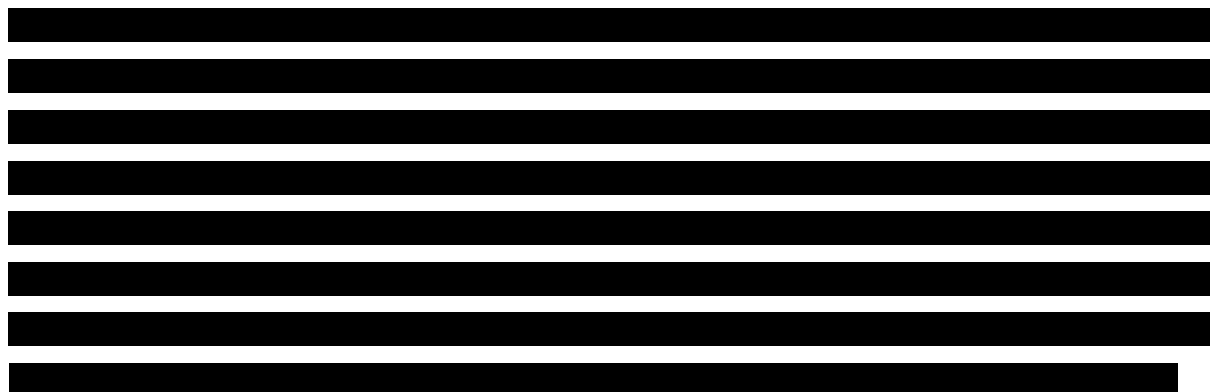
Ocena skuteczności KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX na podstawie badania randomizowanego (populacja ogółem)

Jakość życia

W ramach analizy jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy badanej w odniesieniu do poprawy względem wartości początkowych o co najmniej 5 lub 10 punktów w 12. i 18. cyklu leczenia. W 12. cyklu różnica między grupami była istotna klinicznie, a w 18. cyklu była bliska osiągnięcia progu istotności klinicznej. W przypadku jakości życia ocenianej według kwestionariusza QLQ-C30 istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej odnotowano dla ogólnej oceny stanu

zdrowia i jakości życia we wszystkich ocenianych cyklach oraz w pełnym okresie obserwacji. Ponadto ocena czasu do pogorszenia jakości życia określonego dla skali GHS/QoL wykazała, że pogorszenie o co najmniej 5 punktów następowało istotnie statystycznie później w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX.

Czas przeżycia całkowitego



Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej około 32 miesiące częstość występowania zgonów ogółem była nieznacznie niższa w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX i wynosiła odpowiednio ok. 36% i 41%. Zgon z nieodnotowaną progresją obserwowano u 10% i 6% chorych, odpowiednio w grupie badanej i grupie kontrolnej. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej nie została osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego, a zgodnie z predefiniowanym w protokole badania progiem istotności statystycznej, różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Natomiast obliczone prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla 12 i 24 miesięcy w populacji ogólnej było istotnie statystycznie wyższe w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu dla 12, 18 i 24 miesięcy było istotnie statystycznie wyższe na korzyść grupy KAR+LEN+DEX, natomiast wynik w 36. miesiącu był na granicy istotności statystycznej. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była znamienne statystycznie dłuższa w grupie badanej, niezależnie od przyjętej metody oceny. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu analizowano również dla podgrup. W zdecydowanej większości podgrup odnotowano dłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX, a ponadto w około połowie analizowanych przypadków wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej. Mediana czasu do

wystąpienia progresji choroby w grupie badanej wynosiła ponad 31 miesięcy i była istotnie statystycznie dłuższa niż w grupie kontrolnej.

Odpowiedź na leczenie

Kontrolę choroby uzyskało istotnie statystycznie więcej chorych w grupie KAR+LEN+DEX (ok. 92-94%) niż w grupie LEN+DEX (ok.87-89%), Znamiennej statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej odnotowano także w przypadku całkowitego odsetka odpowiedzi, odsetka korzyści klinicznych, co najmniej odpowiedzi całkowitej, rygorystycznej odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi całkowitej oraz bardzo dobrej odpowiedzi częściowej. Odpowiedź częściowa, minimalna oraz choroba stabilna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie LEN+DEX niż w grupie KAR+LEN+DEX. Progresja choroby oceniana w ramach najlepszej uzyskanej odpowiedzi występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX, z kolei choroba stabilna i progresja choroby rozpatrywana łącznie występowała istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie oceniono także w podgrupach. W zdecydowanej większości podgrup odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść KAR+LEN+DEX w częstości występowania całkowitego odsetka odpowiedzi, co najmniej odpowiedzi całkowitej, rygorystycznej odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi całkowitej oraz bardzo dobrej odpowiedzi częściowej. Odpowiedź częściowa, odpowiedź minimalna oraz choroba stabilna występowała u niższego odsetka chorych w podgrupach leczonych KAR+LEN+DEX niż w podgrupach leczonych LEN+DEX. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie krótszy w przypadku grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Nie było możliwe ustalenie istotności statystycznej odnośnie czasu trwania kontroli choroby, czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania korzyści klinicznych. W każdym przypadku zaobserwowano natomiast przewagę w grupie badanej.

W grupie leczonej LEN+DEX istotnie statystycznie częściej (47% chorych) niż w grupie KAR+LEN+DEX (38% chorych) rozpoczynano kolejną terapię. Na korzyść stosowania KAR+LEN+DEX wskazują również wyniki dotyczące mediany czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii, gdzie był on istotnie statystycznie dłuższy u chorych z grupy badanej (ok. 38 mies.) w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej (ok. 25 mies.).

Ocena bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX na podstawie badania randomizowanego (populacja ogółem)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania zgonów ogółem oraz w zależności od przyczyny zgonu. Zgony ogółem odnotowano odpowiednio u ok. 8% i ok. 9% w grupie KAR+LEN+DEX i w grupie LEN+DEX. W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych 5. stopnia nasilenia, istotną statystycznie różnicę zaobserwowano jedynie w przypadku zdarzeń związanych z progresją choroby (rozpatrywanych w ramach analizy bezpieczeństwa), gdzie w grupie kontrolnej występowały one częściej. Działania niepożądane ogółem odnotowano w obu grupach z podobną częstością (ok. 85% chorych), dlatego nie wykazano istotności statystycznej. Odnośnie zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym związku z leczeniem, zespół uwalniania cytokin był jedynym zaobserwowanym zdarzeniem niepożądany. Wystąpił on u 1 chorego (0,3%) w grupie badanej.

Podczas całkowitego czasu trwania badania ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w obu grupach z podobną częstością. Jedynie między 7. a 12. cyklem leczenia wystąpiła istotna statystycznie różnica, z przewagą ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie KAR+LEN+DEX. Znamienne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść grupy badanej odnotowano w przypadku ciężkiego zakażenia dróg oddechowych (około 4% chorych z grupy badanej i u około 2% chorych z grupy kontrolnej).

Zdarzenia niepożądane występowały w obu grupach z podobną częstością, przy czym pojedyncze zdarzenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej.

Analizę bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX względem LEN+DEX przeprowadzono także w podgrupach. W przypadku zgonów nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami, podobnie jak w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Znamienne statystycznie różnice na korzyść grupy kontrolnej zaobserwowano natomiast odnośnie zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia nasilenia w podgrupie chorych z ASCT w przeszłości. Podobnie jak w populacji ogółem, pojedyncze zdarzenia niepożądane można było zaobserwować istotnie statystycznie częściej w grupie badanej.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena skuteczności na podstawie badania jednoramiennego

Zgony ogółem oraz związane z progresją choroby odnotowano u niskiego odsetka chorych (ok. 6%). Wykazano również, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby określona w analizie pierwotnej wynosiła około 15 miesięcy. W analizie pierwotnej wykazano, że około 77% chorych uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. U tego samego odsetka osób zaobserwowano odpowiedź równą bądź lepszą od minimalnej odpowiedzi. Bardzo dobra odpowiedź częściowa oraz odpowiedź częściowa wystąpiła odpowiednio u 37% i 35% chorych. Stabilizację choroby odnotowano u około 6% chorych, a progresję choroby u 10% chorych. U żadnego chorego nie zaobserwowano minimalnej odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła mniej niż 1 miesiąc. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w analizie pierwotnej wynosiła około 22 miesiące.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania jednoramiennego

Zgony prawdopodobnie związane z leczeniem wystąpiły u około 2% chorych. Ogółem działania niepożądane wystąpiły u 98% chorych, natomiast około 89% chorych doświadczyło działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia nasilenia. Nie zaobserwowano żadnego zaburzenia serca ≥ 3 . stopnia nasilenia, które miałyby prawdopodobny związek z leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano ogółem u około 54% chorych. Najczęściej odnotowano zapalenie płuc (około 10% chorych), zdarzenia hematologiczne (około 6% chorych), grypę, niedokrwistość, krwotok z przewodu pokarmowego oraz ostrą niewydolność nerek (po około 4% chorych). Ogółem u wszystkich chorych odnotowano TEAE o dowolnym stopniu nasilenia, a w 3.-4. stopnia nasilenia u około 94% chorych. Zdarzenia niepożądane (bez ciężkich zdarzeń niepożądanych) wystąpiły ogółem u około 96% chorych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: zmęczenie (około 69% chorych), biegunka (około 58% chorych), limfopenia (około 52% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych oraz gorączka (po około 44% chorych). Natomiast najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi o 3.-4. stopniu nasilenia były: limfopenia (48% chorych), neutropenia (33% chorych) i hipofosfatemia (25%).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Analiza skuteczności karfilzomibu w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazała, że karfilzomib jest skuteczną terapią dodaną w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia. Schemat KAR+LEN+DEX wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o ok. 9 miesięcy w porównaniu ze schematem LEN+DEX. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto zdecydowana większość chorych w II, III i IV linii leczenia, którym podawano KAR+LEN+DEX, uzyskała odpowiedź na leczenie, z czego odpowiedź co najmniej całkowita występowała trzy razy częściej niż w grupie LEN+DEX.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że część zdarzeń niepożądanych zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX, jednak należy zaznaczyć, że w grupie badanej okres leczenia był znacznie dłuższy. Ponadto spodziewanym efektem jest większa liczba zdarzeń niepożądanych w schemacie trójlekowym niż w dwulekowym. W związku z powyższym profil bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX należy określić jako porównywalny. Co więcej, profil bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX pozwala chorym stosować zaplanowaną dawkę leczenia z niewielkim ryzykiem konieczności przerwania terapii. Stosunek korzyści do ryzyka KAR+LEN+DEX został oceniony jako korzystny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie karfilzomibu z lenalidomidem i deksametazonem w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii szpiczaka mnogiego w II, III i IV linii leczenia.

8. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności karfilzomibu stosowanego w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem nad schematem opartym na lenalidomidzie i deksametazonie w populacji dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia. Należy dodatkowo wspomnieć, że niektóre wyniki uzyskane w czasie leczenia karfilzomibem z lenalidomidem i deksametazonem są także istotne klinicznie (np. PFS, OS, jakość życia [REDACTED]).

[REDACTED] Profil bezpieczeństwa obu schematów był porównywalny.

Jakość danych oraz wagę punktów końcowych oceniono w skali GRADE. Szczegółowa ocena znajduje się w podrozdziale 3.6.3.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu randomizowanym z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Dodatkowo przedstawiono wyniki z jednoramiennego badania eksperymentalnego. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka. W raporcie uwzględniono randomizowane badanie kliniczne oraz jednoramienne badanie eksperymentalne dla dużej i różnorodnej populacji chorych. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla analizowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z tego powodu niemożliwe było określenie skuteczności praktycznej. [REDACTED]

[REDACTED], dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz zgłoszeniach z bazy ADRReports, mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. Chorzy we włączonych badaniach, odpowiadali populacji docelowej chorych w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia szpiczaka mnogiego. Jest to populacja odpowiadająca wybranej grupie leczonej w ramach obowiązującego *Programu lekowego Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C 90.0)*. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W rejestrach badań klinicznych jedynymi badaniami spełniającymi kryteria niniejszej analizy były już włączone badania tj. *ASPIRE* i *Wang 2013*. Z tego powodu, znalezione publikacje i wyniki z nich pochodzące należy uznać za obecnie najbardziej wiarygodne źródła danych.

Należy zwrócić uwagę, że korzystanie z nowszych opcji terapeutycznych, takich jak karfilzomib, może prowadzić do poprawy wyników leczenia. Obecnie w Polsce terapia kolejnego rzutu szpiczaka mnogiego najczęściej opiera się na zastosowaniu schematów zawierających bortezomib lub lenalidomid z deksametazonem, a wybór terapii w dużej mierze zależy od schematu stosowanego w pierwszej linii leczenia. Jednak odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, a czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany PFS i OS wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy. W związku z tym, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, karfilzomib dodany do terapii z lenalidomidem i deksametazonem zagwarantowałby chorym możliwość skutecznego i bezpiecznego leczenia, gdyż stanowiłby nową, kolejną opcję terapeutyczną w II, III i IV linii leczenia dla chorych opornych lub z nawrotem. Dzięki temu rozwiązaniu chorzy dłużej pozostają w stanie remisji. Skuteczne leczenie umożliwia chorym podejmowanie aktywności zawodowej i wykonywanie codziennych czynności.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

9. Załączniki

9.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 107

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma	EudraCT: 2009-016839-35 ClinicalTrials: NCT01080391	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Onyx Therapeutics, Inc.	Eksperymentalne, randomizowane, otwarte, fazy III	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa KAR+LEN+DEX względem LEN+DEX u chorych na nawrotowego szpiczaka mnogiego. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS.	lipiec 2010 r.	Ostateczny termin zbierania danych dla pierwszorzędownego punktu końcowego: czerwiec 2014 r. Szacowana data zakończenia: październik 2017 r.

9.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 108.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Myeloma-Multiple" OR "Myeloma-Multiples" OR Myeloma* OR "Kahler Disease" OR "Morbus Kahler"	54 008	2786	64 738
#2	Carfilzomib OR Kyprolis OR PR171 OR "PR-171" OR "PR 171"	448	26	1 401 [^]
#3	#1 AND #2	348	26	1 034
#4	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	12 173 540	n/d	12 455 906 ^{^^}
#5	#3 AND #4	244	n/d	826

*publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 22, inne niż baza CENTRAL – 4

[^]zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^{^^}zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 28.07.2016 r.

9.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 109.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Carfilzomib OR Kyprolis	6
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Carfilzomib OR Kyprolis	385

Baza	Strategia	Wynik
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Carfilzomib OR Kyprolis	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Carfilzomib OR Kyprolis	30
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Carfilzomib OR Kyprolis	127
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu	Carfilzomib OR Kyprolis	25
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Kyprolis	0
	Karfilzomib	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 28.10.2016 r.

9.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

9.4.1. ASPIRE

ASPIRE (Stewart 2015 [38], protokół do badania [35], Stewart 2015a [25], NCT01080391 [29], EMA 2015 [32], Palumbo 2015 [36], Dimopoulos 2015 [30], Dimopoulos 2016 [31], Hari 2016 [33], Avet-Loiseau 2016 [25], Avet-Loiseau 2016a [27], Ludwig 2016 [34], ██████████)

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe;

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja blokowa (1:1) z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej i procesu stratyfikacji; od lipca 2010 r. do marca 2012 r. chorych przydzielano do grup w stosunku 1:1. Czynniki stratyfikującymi były: stężenie beta-2-mikroglobuliny (< 2,5 mg/l vs ≥ 2,5 mg/l), wcześniejsza terapia BOR (leczeni vs nieleczeni), wcześniejsza terapia LEN (leczeni vs nieleczeni);

Zaślepienie: brak zaślepienia chorych i badaczy. Zaślepieniu podlegała jedynie niezależna komisja oraz sponsor (ocena wyników przy użyciu algorytmu komputerowego Onyx Response Computational Assessment opracowanego przez firmę Onyx Pharmaceuticals) oceniający centralnie punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie i progresją choroby;

Opis metody zaślepienia: brak;

Opis utraty chorych z badania: spośród 396 chorych zrandomizowanych do grupy KAR+LEN+DEX utracono łącznie 277 (69,9%) chorych, w tym 156 (39,4%) chorych z powodu progresji choroby, 60 (15,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (1,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,5%) chorych z powodu braku współpracy z lekarzem, 49 (12,4%) chorych z innych powodów oraz 3 (0,8%) chorych, których utracono z okresu obserwacji. W grupie LEN+DEX, spośród 396 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 307 (77,5%) chorych, w tym 195 (49,2%) chorych z powodu progresji choroby, 69 (17,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 11 (2,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,3%) chorego z powodu braku współpracy z lekarzem, 27 (6,8%) chorych z innych powodów oraz 4 (1,0%) chorych, których utracono z okresu obserwacji;

Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: tak;

- ⊗ populacja ITT: ocena skuteczności; wszyscy zrandomizowani chorzy;
- ⊗ populacja analizy bezpieczeństwa: wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanych leków;

Klasyfikacja AOTMI: IIA;

Sponsor: Onyx Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 129 ośrodków zlokalizowanych w 20 państwach (Stany Zjednoczone, Kanada, Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Holandia, Polska, Rumunia, Rosja, Serbia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Izrael);

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji różniła się w zależności od grupy oraz ocenianego punktu końcowego i wynosiła ok. 30-32 miesięcy. Czas trwania głównej fazy badania wynosił 3 lata i 11 miesięcy (47 miesięcy). Terapia trwała do momentu wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnych działań toksycznych. Po zaprzestaniu leczenia chorzy byli poddani 30-dniowemu okresowi obserwacji w celu analizy bezpieczeństwa. Po tym czasie chorzy podlegali długoterminowemu okresowi obserwacji, w celu oceny stanu choroby oraz przeżycia, którą przeprowadzano co 3 mies. przez 1 rok od momentu przerwania leczenia, a następnie co 6 mies. za pośrednictwem kontaktu telefonicznego lub innej metody. Długoterminowy okres obserwacji, kontynuowano aż do wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, utraty z okresu obserwacji, zgonu lub zakończeniu badania przez sponsora. ██████████

Analiza statystyczna: analiza dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) została przeprowadzona z zastosowaniem modeli sekwencyjnych z jedną planowaną analizą śródkresową. Konieczne było wystąpienie 526 zdarzeń (progresja choroby lub zgon), aby osiągnąć 90% moc statystyczną testu na poziomie dla wykazania 25% redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,75), przy jednostronnym przedziale ufności wynoszącym 0,025. Przeprowadzenie analizy śródkresowej było zaplanowane pod warunkiem wystąpienia ok. 420 zdarzeń

ASPIRE (Stewart 2015 [38], protokół do badania [35], Stewart 2015a [25], NCT01080391 [29], EMA 2015 [32], Palumbo 2015 [36], Dimopoulos 2015 [30], Dimopoulos 2016 [31], Hari 2016 [33], Avet-Loiseau 2016 [25], Avet-Loiseau 2016a [27], Ludwig 2016 [34], [REDACTED])

(80% z zaplanowanych zdarzeń), a predefiniowany próg istotności statystycznej wynosił $p=0,01$ (wartość graniczna O'Brien Fleming). W przypadku wystąpienia istotnej różnicy w wynikach dla PFS między badanymi grupami w analizie śródkresowej, drugorzędowe punkty końcowe podlegały analizie sekwencyjnej w następującej kolejności: OS, ORR, HRQoL przy jednostronnym przedziale ufności wynoszącym 0,025. Datą odcięcia danych dla analizy śródkresowej był 16 czerwca 2014 r.. [REDACTED]

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.;
- ⊗ objawowy szpiczak mnogi;
- ⊗ choroba mierzalna, tzn. spełniająca co najmniej 1 spośród wymienionych kryteriów (ocena w ciągu 21 dni przed randomizacją, według protokołu badania 14 dni przed randomizacją):
 - ⊗ stężenie białka M w osoczu $\geq 0,5$ g/dl;
 - ⊗ stężenie białka Bence'a-Jonesa w moczu ≥ 200 mg/dobę;
 - ⊗ w przypadku chorych ze szpiczakiem typu IgA, których chorobę można wiarygodnie zmierzyć jedynie za pomocą badania ilościowego Ig, wartość dla qIgA ≥ 750 mg/dl (0,75 g/dl)
- ⊗ udokumentowane nawrót/progresja choroby w trakcie lub po zastosowaniu terapii (w tym choroby oporni na ostatnio zastosowany u nich schemat leczenia);
 - ⊗ uprzednia terapia 1-3 schematami leczenia;
 - ⊗ stwierdzona odpowiedź na co najmniej 1 wcześniej zastosowany schemat leczenia (tzn. spadek stężenia białka M $\geq 25\%$ lub ogólnego stężenia białek, w przypadku państw, w których elektroforeza nie jest rutynowo stosowana);
 - ⊗ oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.;
- ⊗ stan sprawności wg ECOG od 0 do 2;
- ⊗ uprzednia terapia BOR (monoterapia/w schemacie) dozwolona, pod warunkiem braku progresji choroby w trakcie leczenia BOR;
- ⊗ uprzednia terapia LEN i DEX dozwolona, o ile nie wystąpiła konieczność przerwania terapii z powodu działań niepożądanych lub progresji choroby w trakcie pierwszych 3 mies. leczenia lub o ile – w przypadku chorych, u których LEN i DEX był ostatnio stosowaną terapią – nie wystąpiła progresji choroby w dowolnym momencie terapii;
- ⊗ stwierdzone w trakcie badań przesiewowych:
 - ⊗ w ciągu 21 dni przed randomizacją (według protokołu badania 14 dni przed randomizacją): prawidłowa czynność wątroby (aktywność ALAT w osoczu $\leq 3,5$ -krotność górnej granicy normy oraz stężenie bilirubiny bezpośredniej w osoczu ≤ 2 mg/dl (34 μ mol/l)); brak zaburzeń hematologicznych (ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl (80 g/l), dopuszczalna transfuzja erytrocytów), liczba PLT $\geq 50 \times 10^9/l$ ($\geq 30 \times 10^9/l$ w przypadku zajęcia szpiczakiem szpiku kostnego $> 50\%$);
 - ⊗ w ciągu 7 dni przed randomizacją: prawidłowa czynność nerek (zmierzony/obliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min);
- ⊗ zgoda na stosowanie metod antykoncepcyjnych oraz przeprowadzenie testów ciążyowych w trakcie badania.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ niewydolność serca III lub IV klasy wg skali NYHA;
- ⊗ wcześniejsza terapia KAR;
- ⊗ zespół POEMS;
- ⊗ makroglobulinemia Waldenströma lub szpiczak typu IgM;
- ⊗ neuropatia obwodowa 3., 4. lub 2. stopnia z towarzyszącym bólem, stwierdzona w ciągu 14 dni przed badaniem;
- ⊗ białaczka plazmocytowa (liczba plazmocytów $> 2 \times 10^9/l$);
- ⊗ stosowanie chemioterapii (zatwierdzonej/w trakcie badań) w ciągu 3 tyg. przed randomizacją lub terapia z zastosowaniem przeciwciał w ciągu 6 tyg. przed randomizacją;
- ⊗ stosowane naświetlanie (radioterapia) wielu miejsc lub immunoterapia / terapia przeciwciałami w ciągu 28 dni przed randomizacją lub radioterapia miejscowa ograniczona do 1 miejsca w ciągu 7 dni przed randomizacją;
- ⊗ terapia kortykosteroidami w dawce ekwiwalentnej do DEX > 4 mg/dzień w ciągu 21 dni przed randomizacją;

ASPIRE (Stewart 2015 [38], protokół do badania [35], Stewart 2015a [25], NCT01080391 [29], EMA 2015 [32], Palumbo 2015 [36], Dimopoulos 2015 [30], Dimopoulos 2016 [31], Hari 2016 [33], Avet-Loiseau 2016 [25], Avet-Loiseau 2016a [27], Ludwig 2016 [34], ██████████)

- ⊗ ciąża lub karmienie piersią;
- ⊗ poważna operacja w ciągu 21 dni przed randomizacją;
- ⊗ ostre, czynne zakażenie wymagające terapii (ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi lub przeciwgrzybicznymi) w ciągu 14 dni przed randomizacją;
- ⊗ stwierdzone zakażenie wirusem HIV;
- ⊗ aktywne zakażenie wirusem HBV lub HCV;
- ⊗ zawał serca w ciągu 4 mies. przed randomizacją;
- ⊗ niekontrolowana dusznica, stwierdzenie w wywiadzie choroby wieńcowej o ciężkim nasileniu, niekontrolowanej arytmii komorowej o ciężkim nasileniu, zespołu chorego węzła zatokowego lub elektrokardiograficznie stwierdzone ostre niedokrwienie lub zaburzenia układu przewodzenia serca 3. stopnia, poza chorymi ze wszczepionym rozrusznikiem;
- ⊗ niekontrolowane nadciśnienie lub niekontrolowana cukrzyca w ciągu 14 dni przed randomizacją;
- ⊗ inne nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 3 lat, za wyjątkiem: odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego, raka kolczystokomórkowego skóry lub raka tarczycy; raka szyjki macicy lub piersi w postaci in situ; raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości ≤ 6 w skali Gleasona ze stabilnym poziomem swoistego antygenu gruczołu krokowego; raka ocenionego jako wyleczonego za pomocą resekcji chirurgicznej lub mającego nieznaczący wpływ na czas przeżycia oceniany w badaniu (np. miejscowy rak przejściowonabłonkowy pęcherza czy łagodne guzy nadnerczy/trzustki);
- ⊗ stwierdzona w wywiadzie nadwrażliwość na Captisol® (pochodna cyklodekstryn, rozpuszczalnik dla KAR);
- ⊗ przeciwwskazania do stosowanych jako leczenie wspomagające leków przeciwzakrzepowych, przeciwplatekcyjnych, przeciwwirusowych lub nietolerancja na płyny nawadniające ze względu na istniejące wcześniej zaburzenia płuc lub serca;
- ⊗ stwierdzona choroba przeszczep przeciw gospodarzowi;
- ⊗ chorzy z wysiękiem opłucnowym wymagający torakocentezy lub chorzy z puchliną brzuszną wymagający paracentezy w ciągu 14 dni przed randomizacją;
- ⊗ inne klinicznie istotne choroby, które według badacza mogą kolidować z protokołem badania lub wpływać na zdolność chorego do wyrażenia świadomej zgody.

Dane demograficzne

Parametr		KAR+LEN+DE X	LEN+DEX
Liczba chorych		396	396
Mężczyźni, n (%)		215 (54,3)	232 (58,6)
Rasa, n (%)	Biała	377 (95,2)	377 (95,2)
	Czarna	12 (3,0)	11 (2,8)
	Azjatycka	1 (0,3)	3 (0,8)
	Inna	6 (1,5)	5 (1,3)
Region geograficzny, n (%)	Europa	302 (76,3)	288 (72,7)
	Ameryka Północna	84 (21,2)	87 (22,0)
	Inne	10 (2,5)	21 (5,3)
Grupa etniczna, n(%)	Latynoska	20 (5,1)	14 (3,5)
	Inna niż latynoska	376 (94,9)	381 (96,2)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		64 (38,0; 87,0)	65 (31,0; 91,0)
Wiek, n (%)	18-64 lata	211 (53,3)	188 (47,5)
	≥ 65 lat	185 (46,7)	208 (52,5)
	65-74 lata	142 (35,9)	155 (39,1)
	≥ 75 lat	43 (10,9)	53 (13,4)

ASPIRE (Stewart 2015 [38], protokół do badania [35], Stewart 2015a [25], NCT01080391 [29], EMA 2015 [32], Palumbo 2015 [36], Dimopoulos 2015 [30], Dimopoulos 2016 [31], Hari 2016 [33], Avet-Loiseau 2016 [25], Avet-Loiseau 2016a [27], Ludwig 2016 [34], ██████████)			
Powierzchnia ciała, mediana (zakres)		1,9 (1,3; 2,7)/395	1,9 (1,3; 2,6)/391
Powierzchnia ciała [m ²], n (%) / N	≤ 2,2	365 (92,4)/395	342 (87,5)/391
	>2,2	30 (7,6)/395	49 (12,5)/391
Wzrost, [cm], mediana (zakres)/N		167,0 (139,0; 196,0)/395	168,0 (139,0; 195,0)/391
Masa ciała [kg], mediana (zakres)/N		76,4 (44,0; 148,1)/395	79,0 (40,6; 133,6)/393
Stan sprawności wg ECOG [0-5], n (%)	0	165 (41,7)	175 (44,2)
	1	191 (48,2)	186 (47,0)
	2	40 (10,1)	35 (8,8)
Czas od rozpoznania, mediana (zakres) [lata]/N		3,0 (0,4; 19,7)/395	3,2 (0,5; 27,3)/396
Stadium choroby określone podczas pierwszej diagnozy*, n (%)	I	64 (16,2)	74 (18,7)
	II	99 (25,0)	94 (23,7)
	III	185 (46,7)	161 (40,7)
	Nieznane	48 (12,1)	67 (16,9)
Stadium choroby wg ISS ^{^^^} określone na początku badania, n (%)	I	167 (42,2)	154 (38,9)
	II	148 (37,4)	153 (38,6)
	III	73 (18,4)	82 (20,7)
	Nieznane	8 (2,0)	7 (1,8)
Czas od ostatniego nawrotu, mediana (zakres) [mies.]/N		2,0 (0,3; 48,2)/396	2,2 (0,1; 63,1)/394
Ryzyko cytogenetyczne**, n (%)	Duże	48 (12,1)	52 (13,1)
	Pośrednie	147 (37,1)	170 (42,9)
	Nieznane	201 (50,8)	174 (43,9)
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres) ^{***}		2 (1; 3)	2 (1; 3)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	1	184 (46,5)	157 (39,6)
	2	120 (30,3)	139 (35,1)
	3	91 (23,0)	99 (25,0)
	4	1 (0,3)	1 (0,3)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Układowa terapia przeciwszpiczakowa	396 (100,0)	396 (100,0)
	Radioterapia	79 (19,9)	90 (22,7)
	Zabieg chirurgiczny	52 (13,1)	44 (11,1)
	Przeszczepienie	217 (54,8)	229 (57,8)
	BOR	261 (65,9)	260 (65,7)

ASPIRE (Stewart 2015 [38], protokół do badania [35], Stewart 2015a [25], NCT01080391 [29], EMA 2015 [32], Palumbo 2015 [36], Dimopoulos 2015 [30], Dimopoulos 2016 [31], Hari 2016 [33], Avet-Loiseau 2016 [25], Avet-Loiseau 2016a [27], Ludwig 2016 [34], ██████████)			
	LEN	79 (19,9)	78 (19,7)
	TAL	176 (44,4)	171 (43,2)
	POM	0 (0,0)	0 (0,0)
	Dowolny lek immunomodulujący^	233 (58,8)	229 (57,8)
	BOR+lek immunomodulujący^	146 (36,9)	139 (35,1)
	Kortykosteroidy	389 (98,2)	387 (97,7)
	Antracykliny	149 (37,6)	136 (34,3)
	Leki alkilujące	340 (85,9)	349 (88,1)
Wcześniejsza ostatnia terapia, n (%)	BOR	194 (49,0)	174 (43,9)
	LEN	49 (12,4)	50 (12,6)
Liczba zastosowanych specyficznych leków przeciwszpiczakowych, mediana (zakres)		5,0 (1; 11)	5,0 (1; 15)
Czas od ostatniej wcześniejszej terapii [mies.], mediana (zakres)/N		11,6 (0,0; 113,1)/377	10,7 (0,5; 243,4)/376
Oporność/brak odpowiedzi na ostatnią wcześniejszą terapię, n (%)	Oporność	110 (27,8)	119 (30,1)
	Brak odpowiedzi (<MR)	48 (12,1)	59 (14,9)
	Progresja w trakcie ostatniej wcześniejszej terapii	46 (11,6)	45 (11,4)
	Progresja w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej wcześniejszej terapii	44 (11,1)	50 (12,6)
Oporność/brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię, n (%)	Brak odpowiedzi na BOR	60 (15,2)	58 (14,6)
	Brak odpowiedzi (<MR) na wcześniejszą terapię BOR w schemacie	20 (5,1)	27 (6,8)
	Progresja w trakcie wcześniejszej terapii BOR w schemacie	20 (5,1)	11 (2,8)
	Progresja w ciągu 60 dni od zakończenia wcześniejszej terapii BOR w schemacie	32 (8,1)	26 (6,6)
	Oporność na LEN	29 (7,3)	28 (7,1)
	Oporność na dowolny lek immunomodulujący^	85 (21,5)	88 (22,2)
	Brak odpowiedzi na BOR oraz oporność na dowolny lek immunomodulujący^	24 (6,1)	27 (6,8)
Neuropatia w wywiadzie, n (%)		199 (50,3)	188 (47,5)
Neuropatia na początku badania, n (%)	Brak	252 (63,6)	259 (65,4)
	1. stopnia	114 (28,8)	106 (26,8)
	≥ 2. stopnia	22 (5,6)	24 (6,1)
	Nieznany stopień	8 (2,0)	7 (1,8)

ASPIRE (Stewart 2015 [38], protokół do badania [35], Stewart 2015a [25], NCT01080391 [29], EMA 2015 [32], Palumbo 2015 [36], Dimopoulos 2015 [30], Dimopoulos 2016 [31], Hari 2016 [33], Avet-Loiseau 2016 [25], Avet-Loiseau 2016a [27], Ludwig 2016 [34], ██████████)				
Klirens kreatyniny, średnia (SD) [ml/min]		85,0 (28,9)	85,9 (30,2)	
Klirens kreatyniny, n (%)	< 30 ml/min	0 (0,0)	1 (0,3)	
	od 30 do < 50 ml/min	25 (6,3)	31 (7,8)	
	od 50 do < 80 ml/min	171 (43,2)	153 (38,6)	
	≥ 80 ml/min	199 (50,3)	205 (51,8)	
	Nieznane	1 (0,3)	6 (1,5)	
Stężenie beta-2-mikroglobuliny (ocena interaktywnym systemem odpowiedzi głosowych), n (%)	< 2,5 mg/l	77 (19,4)	77 (19,4)	
	≥ 2,5 mg/l	319 (80,6)	319 (80,6)	
Stężenie hemoglobiny [g/l], mediana (zakres)		114,0 (71,0; 154,0)	111,0 (57,0; 166,0)	
Stężenie hemoglobiny [g/l], n (%)	< 105	133 (33,6)	142 (35,9)	
	≥ 105	263 (66,4)	254 (64,1)	
ANC [10 ⁹ /l] mediana (zakres)/N		2,6 (0,6; 11,8)/394	2,7 (0,7; 28,2)/395	
ANC [10 ⁹ /l], n (%) / N	< 1,5	36 (9,1)/394	37 (9,4)/395	
	≥ 1,5	358 (90,9)/394	358 (90,6)/395	
	Nieznana	2 (0,5)	1 (0,3)	
Liczba PLT [10 ⁹ /l], mediana (zakres)		185,0 (32,0; 540,0)	192,5 (25,0; 597,0)	
Liczba PLT [10 ⁹ /l], n (%)	< 150	121 (30,6)	104 (26,3)	
	≥ 150	275 (69,4)	292 (73,7)	
Skorygowane stężenie wapnia [mg/dl] , mediana (zakres)/N		9,4 (6,7; 14,1)/388	9,5 (4,4; 15,0)/392	
Skorygowane stężenie wapnia [mg/dl], n (%) / N	≤ 11,5	381 (98,2)/388	381 (97,2)/392	
	> 11,5	7 (1,8)/388	11 (2,8)/392	
	Nieznane	8 (2,1)/388	4 (1,0)/392	
Zajęcie komórek plazmatycznych, n (%)	< 50%	295 (74,5)	288 (72,7)	
	≥ 50%	82 (20,7)	86 (21,7)	
	Nieznane	19 (4,8)	22 (5,6)	
Obecność ≥ 1 zmiany typu plazmacytoma		15 (3,8)	24 (6,1)	
Obecność ≥ 1 zmian destrukcyjnych w kościach		300 (75,8)	304 (76,8)	
Dane demograficzne w podziale na wiek				
Parametr	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX	
	< 70	≥ 70	< 70	≥ 70
Liczba chorych, n (%)	293	103	281	115
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60,0 (38,0; 69,0)	74,0 (70,0; 87,0)	62,0 (31,0; 69,0)	74,0 (70,0; 91,0)

ASPIRE (Stewart 2015 [38], protokół do badania [35], Stewart 2015a [25], NCT01080391 [29], EMA 2015 [32], Palumbo 2015 [36], Dimopoulos 2015 [30], Dimopoulos 2016 [31], Hari 2016 [33], Avet-Loiseau 2016 [25], Avet-Loiseau 2016a [27], Ludwig 2016 [34], ██████████)						
Ryzyko cytogenetyczne określone na podstawie FISH^^, n (%)	Duże		42 (14,3)	6 (5,8)	43 (15,3)	9 (7,8)
	Pośrednie		102 (34,8)	45 (43,7)	111 (39,5)	59 (51,3)
	Nieznane		149 (50,9)	52 (50,5)	127 (45,2)	47 (40,9)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0 lub 1		267 (91,1)	89 (86,4)	262 (93,2)	99 (86,1)
	2		26 (8,9)	14 (13,6)	19 (6,8)	16 (13,9)
Klirens kreatyniny, n (%)	30 do < 50 ml/min		10 (3,4)	15 (14,6)	17 (6,0)	14 (12,2)
	≥ 50 ml/min		283 (96,6)	87 (84,5)	260 (92,5)	98 (85,2)
Wcześniejsza terapia, n (%)	BOR		197 (67,2)	64 (62,1)	186 (66,2)	74 (64,3)
	LEN		56 (19,1)	23 (22,3)	52 (18,5)	26 (22,6)
Stężenie beta-2-mikroglobuliny, n (%)	< 2,5 mg/l		61 (20,8)	16 (15,5)	61 (21,7)	16 (13,9)
	≥ 2,5 mg/l		232 (79,2)	87 (84,5)	220 (78,3)	99 (86,1)
Dane demograficzne w podziale na liczbę wcześniejszych terapii						
Parametr		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		
		1	≥ 2	1	≥ 2	
Liczba chorych, n (%)		184	212	157	239	
Wiek, mediana (zakres) [lata]		65 (40,0; 87,0)	62,0 (38,0; 87,0)	66,0 (40,0; 91,0)	64,0 (31,0; 87,0)	
Wiek, n (%)	18-64 lata		86 (46,7)	125 (59,0)	68 (43,3)	120 (50,2)
	≥65 lat		98 (53,3)	87 (41,0)	89 (56,7)	119 (49,8)
Ryzyko cytogenetyczne określone na podstawie FISH^^, n (%)	Duże		23 (12,5)	25 (11,8)	18 (11,5)	34 (14,2)
	Pośrednie		70 (38,0)	77 (36,3)	72 (45,9)	98 (41,0)
	Nieznane		91 (49,5)	110 (51,9)	67 (42,7)	107 (44,8)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0 lub 1		163 (88,6)	193 (91,0)	145 (92,4)	216 (90,4)
	2		21 (11,4)	19 (9,0)	12 (7,6)	23 (9,6)
Klirens kreatyniny, średnia (SD) [ml/min]		83,0 (26,2)	86,7 (31,1)	80,6 (27,7)	89,4 (31,3)	
Klirens kreatyniny, n (%)	30 do < 50 ml/min		8 (4,3)	17 (8,0)	21 (13,4)	10 (4,2)
	≥ 50 ml/min		175 (95,1)	195 (92,0)	134 (85,4)	224 (93,7)
	Nieznana/Inna wartość		1 (0,5)	0 (0,0)	2 (1,3)	5 (2,1)
Wcześniejsza terapia, n (%)	BOR		93 (50,5)	168 (79,2)	73 (46,5)	187 (78,2)
	LEN		34 (18,5)	45 (21,2)	21 (13,4)	57 (23,8)
Stężenie beta-2-mikroglobuliny, n (%)	< 2,5 mg/l	1	35 (19,0)	42 (19,8)	24 (15,3)	53 (22,2)
	≥ 2,5 mg/l	1	149 (81,0)	170 (80,2)	133 (84,7)	186 (77,8)
Dane demograficzne w podziale na ASCT w przeszłości						
Parametr		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		
		ASCT w przeszłości	ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja	ASCT w przeszłości	ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja	

ASPIRE (Stewart 2015 [38], protokół do badania [35], Stewart 2015a [25], NCT01080391 [29], EMA 2015 [32], Palumbo 2015 [36], Dimopoulos 2015 [30], Dimopoulos 2016 [31], Hari 2016 [33], Avet-Loiseau 2016 [25], Avet-Loiseau 2016a [27], Ludwig 2016 [34], ██████████)							
			do badania w czasie 1. nawrotu			a do badania w czasie 1. nawrotu	
Liczba chorych, n (%)		217	88	229	78		
Wiek, mediana (zakres) [lata]		60,0 (38,0; 78,0)	60,5 (40,0; 73,0)	62,0 (31,0; 80,0)	62,0 (40,0; 80,0)		
Ryzyko cytogenetyczne określone na podstawie FISH ^{^^} , n (%)	Duże	31 (14,3)	17 (19,3)	37 (16,2)	10 (12,8)		
	Pośrednie	76 (35,0)	31 (35,2)	102 (44,5)	38 (48,7)		
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0-1	204 (94,0)	84 (95,5)	218 (95,2)	75 (96,2)		
	2	13 (6,0)	4 (4,5)	11 (4,8)	3 (3,8)		
Czas włączenia do badania od pierwszego przeszczepienia, mediana (zakres) [mies.]		33,0 (3,5; 203,3)	24,1 (3,7; 123,6)	33,2 (3,6; 243,4)	24,0 (7,0; 181,4)		
Klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min, n (%)		208 (95,9)	84 (95,5)	215 (93,9)	73 (93,6)		
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)		2 (1; 3)	1 (1; 1)	2 (1; 4)	1 (1; 1)		
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	1	88 (40,6)	88 (100,0)	78 (34,1)	78 (100,0)		
	≥ 2	129 (59,4)	0 (0,0)	151 (65,9)	0 (0,0)		
Wcześniejsza terapia, n (%)	BOR	155 (71,4)	52 (59,1)	157 (68,6)	45 (57,7)		
	LEN	49 (22,6)	21 (23,9)	40 (17,5)	11 (14,1)		
Czas trwania wcześniejszej terapii BOR, mediana (zakres) [mies.]		3,8 (0,0; 26,2)	3,7 (0,0; 26,2)	3,9 (0,0; 32,2)	3,0 (1,0; 11,4)		
Czas trwania wcześniejszej terapii LEN, mediana (zakres) [mies.]		5,7 (0,5; 40,8)	4,6 (1,4; 40,8)	7,7 (0,8; 38,0)	9,7 (1,6; 33,0)		
Dane demograficzne w podziale na ryzyko cytogenetyczne** na początku badania							
Parametr	Ryzyko	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX		
		Wysokie	Standardowe	Nieznane	Wysokie	Standardowe	Nieznane
Liczba chorych, n (%)		48	147	201	52	170	174
Wiek, mediana (zakres) [lata]		60,5 (44,0; 79,0)	65,0 (38,0; 87,0)	63,0 (40,0; 87,0)	60,5 (41,0; 84,0)	67,0 (36,0; 84,0)	64,0 (31,0; 91,0)
Wiek, n (%)	18-64 lata	33 (68,8)	66 (44,9)	112 (55,7)	32 (61,5)	67 (39,4)	89 (51,1)
	65-74 lata	11 (22,9)	63 (42,9)	68 (33,6)	17 (32,7)	75 (44,1)	63 (36,2)
	≥ 75 lat	4 (8,3)	18 (12,2)	21 (10,4)	3 (5,8)	28 (16,5)	22 (12,6)
Typ mutacji określony wg FISH	Translokacja t(4; 14)	33 (68,8)	0 (0,0)	n/d	31 (59,6)	0 (0,0)	n/d
	Translokacja t(14; 16)	2 (4,2)	0 (0,0)	n/d	8 (15,4)	0 (0,0)	n/d
	Delecja 17p w ≥ 60% plazmocytów	17 (35,4)	0 (0,0)	n/d	20 (38,5)	0 (0,0)	n/d

ASPIRE (Stewart 2015 [38], protokół do badania [35], Stewart 2015a [25], NCT01080391 [29], EMA 2015 [32], Palumbo 2015 [36], Dimopoulos 2015 [30], Dimopoulos 2016 [31], Hari 2016 [33], Avet-Loiseau 2016 [25], Avet-Loiseau 2016a [27], Ludwig 2016 [34], ██████████)

	Delecja 17p w < 60% plazmocytołów	1 (2,1)	3 (2,0)	n/d	1 (1,9)	7 (4,1)	n/d
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	18 (37,5)	66 (44,9)	81 (40,3)	34 (65,4)	79 (46,5)	62 (35,6)
	1	23 (47,9)	68 (46,3)	100 (49,8)	15 (28,8)	78 (45,9)	93 (53,4)
	2	7 (14,6)	13 (8,8)	20 (10,0)	3 (5,8)	13 (7,6)	19 (10,9)
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)		2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)
Wcześniejsza terapia, n (%)	BOR	39 (81,3)	90 (61,2)	132 (65,7)	35 (67,3)	105 (61,8)	120 (69,0)
	LEN	13 (27,1)	28 (19,0)	38 (18,9)	12 (23,1)	35 (20,6)	31 (17,8)
Klirens kreatyniny [ml/min], średnia (SD)		85,3 (23,9)	84,2 (28,1)	85,4 (30,7)	91,7 (29,1)	83,3 (28,5)	86,7 (32,1)
Klirens kreatyniny, n (%)	< 50 ml/min	2 (4,2)	9 (6,1)	14 (7,0)	2 (3,8)	17 (10,0)	13 (7,5)
	≥ 50 ml/min	46 (95,8)	138 (93,9)	186 (92,5)	49 (94,2)	152 (89,4)	157 (90,2)
	Nieznany	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (1,9)	1 (0,6)	4 (2,3)
Stężenie beta-2-mikroglobuliny, n (%)	< 2,5 mg/l	9 (18,8)	25 (17,0)	43 (21,4)	8 (15,4)	35 (20,6)	34 (19,5)
	≥ 2,5 mg/l	39 (81,3)	122 (83,0)	158 (78,6)	44 (84,6)	135 (79,4)	140 (80,5)
Dane demograficzne w podziale na wczesny nawrót							
Parametr	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			
	Wczesny nawrót	Wczesny nawrót po przeszczepieniu	Wczesny nawrót	Wczesny nawrót po przeszczepieniu			
Liczba chorych, n (%)		87	48	72	49		
Wiek, średnia (zakres) [lata]		63,5 (41,0; 87,0)	58,7 (41,0; 73,0)	64,0 (36,0; 84,0)	58,8 (36,0; 75,0)		
Ryzyko cytogenetyczne określone na podstawie FISH ^{^^} , n (%)	Duże	14 (16,1)	10 (20,8)	12 (16,7)	10 (20,4)		
	Pośrednie	30 (34,5)	12 (25,0)	25 (34,7)	17 (34,7)		
	Nieznane	43 (49,4)	26 (54,2)	35 (48,6)	22 (44,9)		
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	33 (37,9)	22 (45,8)	28 (38,9)	29 (59,2)		
	1	43 (49,4)	21 (43,8)	37 (51,4)	17 (34,7)		
	2	11 (12,6)	5 (10,4)	7 (9,7)	3 (6,1)		
Klirens kreatyniny, n (%)	30 do < 50 ml/min	6 (6,9)	1 (2,1)	4 (5,6)	2 (4,1)		
	50 do < 80 ml/min	35 (40,2)	21 (43,8)	29 (40,3)	15 (30,6)		
	≥ 80 ml/min	46 (52,9)	26 (54,2)	37 (51,4)	31 (63,3)		
	Nieznana wartość	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,8)	1 (2,0)		
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	1	37 (42,5)	19 (39,6)	26 (36,1)	19 (38,8)		
	2	28 (32,2)	17 (35,4)	24 (33,3)	16 (32,7)		
	3	22 (25,3)	12 (25,0)	22 (30,6)	14 (28,6)		

ASPIRE (Stewart 2015 [38], protokół do badania [35], Stewart 2015a [25], NCT01080391 [29], EMA 2015 [32], Palumbo 2015 [36], Dimopoulos 2015 [30], Dimopoulos 2016 [31], Hari 2016 [33], Avet-Loiseau 2016 [25], Avet-Loiseau 2016a [27], Ludwig 2016 [34], [REDACTED])

Wcześniejsza terapia, n (%)	BOR	58 (66,7)	35 (72,9)	48 (66,7)	40 (81,6)
	LEN	16 (18,4)	17 (35,4)	14 (19,4)	10 (20,4)
Stężenie beta-2-mikroglobuliny, n (%)	< 2,5 mg/l	18 (20,7)	13 (27,1)	8 (11,1)	12 (24,5)
	≥ 2,5 mg/l	69 (79,3)	35 (72,9)	64 (88,9)	37 (75,5)

INTERWENCJA

Interwencja badana: karfilzomib+lenalidomid+deksametazon w 28-dniowych cyklach.

Karfilzomib podawany w 10-minutowej infuzji:

- ⊗ cykl od 1. do 12.: KAR i.v. podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. Dawka początkowa: 20 mg/m² w dzień 1. i 2. cyklu 1., następnie, dawka docelowa wynosząca 27 mg/m²;
- ⊗ cykl od 13. do 18.: KAR i.v. podawany w dniach: 1., 2., 15., 16. dawka 27 mg/m².

Lenalidomid w dawce 25 mg p.o. podawany od dnia 1. do 21. każdego cyklu.

Deksametazon w dawce 40 mg p.o. lub i.v. podawany w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.

Leczenie stosowano do momentu wycofania zgody na udział w badaniu, progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (karfilzomib stosowano do 18. cyklu).

Interwencja kontrolna: lenalidomid+deksametazon w 28-dniowych cyklach.

Lenalidomid w dawce 25 mg p.o. podawany od dnia 1. do 21. każdego cyklu.

Deksametazon w dawce 40 mg p.o. lub i.v. podawany w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.

Leczenie stosowano do momentu wycofania zgody na udział w badaniu, progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności,

Czas terapii

Chorzy ogółem, mediana (zakres): KAR+LEN+DEX: 88,0 (1,0; 185,0) tyg.; LEN+DEX: 57,0 (1,0; 201,0) tyg.;

Chorzy z dużym ryzykiem cytogenetycznym, średnia: KAR+LEN+DEX: 73,6 tyg.; LEN+DEX: 43,1 tyg.;

Chorzy z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym, średnia: KAR+LEN+DEX: 86,6 tyg.; LEN+DEX: 61,4 tyg.;

Chorzy < 70 lat, średnia: KAR+LEN+DEX: 97,0 tyg.; LEN+DEX: 57,0 tyg.;

Chorzy ≥ 70 lat, średnia: KAR+LEN+DEX: 74,0 tyg.; LEN+DEX: 57,6 tyg.;

Chorzy otrzymujący 1 wcześniejszą terapię, średnia: KAR+LEN+DEX: 83,0 tyg.; LEN+DEX: 64,0;

Chorzy otrzymujący ≥ 2 wcześniejsze terapie, średnia: KAR+LEN+DEX: 90,6 tyg.; LEN+DEX: 52,0;

Chorzy z ASCT w przeszłości, średnia (zakres): KAR+LEN+DEX (N=215): 98,0 (1,; 174) tyg.; LEN+DEX (N=224): 52,0 (1; 177);

Chorzy z ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu, średnia (zakres): KAR+LEN+DEX (N=87): 87,0 (4; 174) tyg.; LEN+DEX (N=77): 62,0 (2; 175)

Leczenie wspomagające (stosowane w obu grupach): chorych nawadniano doustnymi płynami (30 ml/kg/dzień, średnio 6-8 kubków płynu/dzień) co najmniej 48h przed dniem 1. cyklu 1. i oraz w trakcie leczenia. Nawodnienie chorego oceniano przed rozpoczęciem badania, a w przypadku niewystarczającego nawodnienia płynami doustnymi, opóźniano podanie leku. Nawodnienie płynami doustnymi mogło być kontynuowane od cyklu 2., w zależności od decyzji badacza. W trakcie cyklu 1., przed i po podaniu leków, konieczne było nawodnienie chorego za pomocą 250-500 ml płynów i.v. (roztwór soli fizjologicznej lub inny płyn i.v.). W zależności od decyzji badacza, możliwa była kontynuacja nawadniania chorego przed podaniem leku w kolejnych cyklach. Chorych monitorowano okresowo pod kątem ewentualnego przewodnienia.

U chorych zastosowano również profilaktykę przeciwwirusową i przeciwzakrzepową.

W razie potrzeby, w zależności od decyzji lekarza, chorzy mogli przyjmować również inne leki (np. u chorych z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza, stosowano profilaktycznie allopuryinol).

W przypadku wystąpienia objawów świadczących o toksyczności terapii, dozwolone były modyfikacje dawkowania leków.

PUNKTY KOŃCOWE

ASPIRE (Stewart 2015 [38], protokół do badania [35], Stewart 2015a [25], NCT01080391 [29], EMA 2015 [32], Palumbo 2015 [36], Dimopoulos 2015 [30], Dimopoulos 2016 [31], Hari 2016 [33], Avet-Loiseau 2016 [25], Avet-Loiseau 2016a [27], Ludwig 2016 [34], [REDACTED])

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego oraz prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego;
- ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
- ⊕ czas do wystąpienia progresji choroby;
- ⊕ prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu;
- ⊕ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ czas trwania kontroli choroby;
- ⊕ czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ czas trwania korzyści klinicznych;
- ⊕ częstość rozpoczynania kolejnej terapii oraz czas do następnej terapii;
- ⊕ profil bezpieczeństwa

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie

- ⊕ wyniki dotyczące badań EKG;
- ⊕ jakość życia w porównaniu z wartością początkową (wykorzystano dane w porównaniu z grupą kontrolną);
- ⊕ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia;
- ⊕ [REDACTED]

*stadium choroby odnotowane przez badacza

**w oparciu o zbadane w centralnym ośrodku badawczym próbki szpiku kostnego pozyskane od chorych na początku badania, określono, że grupę dużego ryzyka stanowili chorzy z zaburzeniami cytogenetycznymi takimi jak: translokacja t(4; 14) i t(14; 16), oraz delecja 17p w $\geq 60\%$ plazmocytów, natomiast grupę pośredniego ryzyka stanowili chorzy bez translokacji t(4; 14) i t(14; 16), oraz delecją 17p w $< 60\%$ plazmocytów (wartość progową równą 60% dla liczby plazmocytów z delecją 17p określono na podstawie zaleceń *International Myeloma Workshop Consensus Panel 2*). Grupę o nieznanym ryzyku stanowili chorzy poddani ocenie typu mutacji za pomocą FISH, jednak wyniki pozwalające stwierdzić przynależność do 1/więcej podgrupy genetycznej nie były osiągalne

***1 (0,3%) chory w każdej z grup był uprzednio leczony 4 schematami leczniczymi

^leki immunomodulujące to TAL, LEN lub POM

^ang. *fluorescence in situ hybridization* – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

^^ang. *International Staging System* – Międzynarodowy System Stopniowania; oparty na pomiarach stężenia beta-2-mikroglobuliny (w centralnym laboratorium) oraz albuminy (w lokalnym laboratorium):

ISS stadium I: beta-2-mikroglobulina $< 3,5\text{mg/l}$, albumina $\geq 3,5\text{g/dl}$;

ISS stadium II: beta-2-mikroglobulina $< 3,5\text{mg/l}$, albumina $< 3,5\text{g/dl}$;

ISS stadium III: beta-2-mikroglobulina $\geq 5,5\text{mg/l}$

9.4.2. Wang 2013

Wang 2013 [39], NCT00603447 [28]
METODYKA
<p>Badanie otwarte, jednoramienne, eksperymentalne, fazy Ib/II, wieloośrodkowe</p> <p>Nie była możliwa analiza wyników z fazy Ib, gdyż grupa leczona schematem KAR+LEN+DEX w schemacie zgodnym z kryteriami włączenia liczyła mniej niż 10 osób (w kryteriach włączenia do niniejszej analizy określono, że analizowane są grupy liczące co najmniej 10 chorych). W związku z tym w analizie uwzględniono wyłącznie dane dla grupy leczonej maksymalną planowaną dawką w czasie fazy II;</p> <p>Opis metody randomizacji: n/d;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: do daty odcięcia danych, spośród 52 włączonych chorych terapię przerwało łącznie 50 (96,2%) chorych, w tym 26 (50,0%) chorych z powodu progresji choroby, 10 (19,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (11,5%) chorych z powodu pobierania/przeszczepienia szpiku kostnego, 5 (9,6%) chorych ze względu na wybór chorego/lekarza, 1 (1,9%) chory ze względu na przejście do leczenia podtrzymującego, 1 (1,9%) chory z powodu nieprzestrzegania protokołu badania oraz 1 (1,9%) chory z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizie skuteczności i bezpieczeństwa zostali poddani wszyscy chorzy włączeni do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę KAR, LEN lub DEX;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Onyx Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: od czasu zakończenia włączania chorych do badania – luty 2010 r. do daty odcięcia danych – 8 maja 2013 r. Nie obserwowano chorych pod kątem oceny punktów końcowych związanych z przeżyciem u chorych, u których nastąpiła progresja choroby lub po 2 latach okresu obserwacji, jeśli leczenie zostało przerwane z innych przyczyn niż progresja. Mediana okresu obserwacji wynosiła 24,4 (95%CI: 10,6; 37,3) mies.;</p> <p>Analiza statystyczna: statystyka opisowa; poziom istotności statystycznej p=0,05 dla czasu do wystąpienia zdarzenia estymowanego metodą Kaplana-Meiera oraz dla wyznaczania przedziałów ufności;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ mierzalny, objawowy szpiczak mnogi; ⊕ udokumentowany nawrót/progresja choroby (oporność definiowano jako uzyskanie odpowiedzi <MR lub wystąpienie progresji w trakcie uprzednio stosowanej terapii*); ⊕ uprzednia terapia 1-3 schematami leczenia; ⊕ zakończenie leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ≥ 3 tyg. przed rozpoczęciem badania; ⊕ zakończenie radioterapii/immunoterapii w ciągu ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; ⊕ uprzednia terapia BOR, LEN lub TAL dozwolona, w przypadku wcześniejszego leczenia BOR lub LEN oraz w przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie terapii – pod warunkiem pojawienia się progresji choroby 3 mies. od rozpoczęcia terapii oraz braku konieczności przerwania terapii LEN z powodu toksyczności leku; ⊕ trwała, co najmniej MR na dowolną, uprzednio zastosowaną terapię; ⊕ stan sprawności wg ECOG od 0 do 2; ⊕ oczekiwana długość życia > 3 mies.; ⊕ prawidłowa czynność wątroby (poziom ALT w osoczu < 3-krotność górnej granicy normy oraz poziom bilirubiny w osoczu < 2-krotność górnej granicy normy); ⊕ prawidłowa czynność szpiku kostnego (ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l, stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl, liczba PLT ≥ 50 x 10⁹/l); ⊕ prawidłowa czynność nerek (CrCL ≥ 50 ml/min); <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ stwierdzone w wywiadzie poważne choroby sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca III lub IV klasy wg skali NYHA, objawowa choroba niedokrwienna, zawał serca w ciągu ostatnich 6 mies. lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;

Wang 2013 [39], NCT00603447 [28]

- ⊕ istotna klinicznie neuropatia (3., 4. lub 2. stopnia z towarzyszącym bólem, stwierdzona na początku badania lub w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania);
- ⊕ lb: progresja w ciągu 6 miesięcy od leczenia LEN lub BOR.

Parametr		KAR+LEN+DEX
Liczba chorych		52**
Mężczyźni, n (%)		31 (59,6)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		63 (44; 86)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	25 (48,1)
	1	23 (44,2)
	2	4 (7,7)
Czas od rozpoznania, mediana (zakres) [lata]***		3,1 (0; 16)
Ryzyko cytogenetyczne/FISH [^] , n (%)	Duże	40 (76,9)
	Pośrednie	11 (21,2)
	Nieznane	1 (1,9)
Typ szpiczaka, n (%)	IgG	29 (55,8)
	IgA	13 (25,0)
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres) ^{^^}		3 (1; 5)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Przeszczerpienie ^{^^^}	29 (55,8)
	BOR	42 (80,8)
	LEN	38 (73,1)
	TAL	24 (46,2)
	BOR+LEN	31 (59,6)
	BOR+LEN/TAL	38 (73,1)
	Kortykosteroid	50 (96,2)
	Leki alkilujące	37 (71,2)
	Antracykliny	20 (38,5)
Oporność na wcześniejsze leczenie, n (%) [#]	Oporność na BOR	13 (25,0)
	Oporność na LEN	23 (44,2)

INTERWENCJA

Interwencja badana: karfilzomib+lenalidomid+deksametazon w 28-dniowych cyklach:

Karfilzomib podawany w 2-10 min. infuzji:

- ⊕ cykle od 1. do 12.: KAR i.v. podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. Dawka początkowa: 20 mg/m² w dzień 1. i 2. cyklu 1., następnie, dawka docelowa wynosząca 27 mg/m²;
- ⊕ cykle od 13. do 18.: KAR i.v. podawany w dniach: 1., 2., 15., 16. dawka 27 mg/m².

Lenalidomid w dawce 25 mg p.o. podawany od dnia 1. do 21. każdego cyklu.

Deksametazon w dawce 40 mg p.o. podawany w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.

W przypadku wystąpienia gorączki lub innych objawów związanych z leczeniem w dowolnym momencie po poprzedzającym dniu, w którym zastosowano KAR, możliwe było zastosowanie opcjonalnej dawki 4 mg DEX przed podaniem KAR w dniach 2., 9. oraz 16.

W przypadku wystąpienia objawów świadczących o toksyczności terapii, dozwolone były modyfikacje dawkowania takie jak: opóźnienie podania leku do momentu ustąpienia objawów związanych z toksycznością

Wang 2013 [39], NCT00603447 [28]

leku, redukcje dawki KAR (20 i 15 mg/m²) i LEN (20, 15 i 10 mg), DEX (20 mg raz/tydzień, następnie, w razie potrzeby, jedna dawka co drugi tydzień).

Leczenie wspomagające: wszystkim chorym podawano antybiotyki (cyprofloksacynę, amoksylicynę lub trimetoprim/sulfametoksazol) wyłącznie podczas cyklu 1., ponadto chorzy otrzymywali leki przeciwwirusowe (walacyklowir, famcyklowir lub acyklowir), inhibitory pompy protonowej oraz leki przeciwzakrzepowe (kwas acetylosalicylowy, heparyny drobnocząsteczkowe, warfarynę w razie potrzeby).

U chorych z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza stosowano profilaktycznie allopurinol.

Chorzy, u których zaobserwowano co najmniej SDi po 4 cyklach leczenia (w tym cyklach z fazy Ib) mogli otrzymać 8 dodatkowych cykli leczenia w ostatnio zastosowanej tolerowanej dawce. Chorzy, którzy uzyskali co najmniej SDi po 12 cyklach mogli dodatkowo otrzymać do 6 cykli w ramach leczenia podtrzymującego ze zmodyfikowanym schematem dawkowania KAR (czyli w dniach 1., 2., 15. i 16.) w ostatnio zastosowanej tolerowanej dawce. Chorzy, którzy ukończyli w sumie 18 cykli leczenia, mogli nadal otrzymywać KAR+LEN+DEX, według uznania badacza i zgody sponsora badania lub mogli kontynuować terapię KAR w ramach fazy przedłużenia badania (PX-171-010).

Liczba rozpoczętych cykli leczenia, mediana (zakres): KAR: 9,5 (1; 45), LEN: 8,5 (1; 44); DEX: 9,0 (1; 44).

33 (63,5%) chorych przyjęło ≤ 12 cykli KAR+LEN+DEX, 6 (11,5%) chorych przyjęło 13-18 cykli, natomiast 13 (25,0%) chorych przyjęło > 18 cykli leczenia.

Liczba przyjętych dawek, mediana (zakres): KAR: 51,5 (2; 246), LEN: 152,0 (2; 885), DEX: 28,0 (1; 156).

Dawka leku przy jednorazowym podaniu, mediana (zakres): KAR: 26,7 (17; 27) mg/m², LEN: 25,0 (11; 25) mg, DEX: 40,0 (4; 40) mg.

Skumulowana dawka leku, mediana (zakres): KAR: 1322,5 (40; 6628) mg/m², LEN: 3120 (50; 22125) mg, DEX: 840 (4; 6240) mg.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ zgony;
- ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
- ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ czas trwania korzyści klinicznych;
- ⊗ profil bezpieczeństwa

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie

- ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia.

*nie pozyskiwano informacji o danych dotyczących progresji choroby w ciągu 60 dni od zakończenia uprzedniej terapii

**8 (15,4%) chorych z fazy Ib oraz 44 (84,6%) chorych zrekrutowanych na nowo do fazy II badania

***dane niedostępne dla 1 chorego

^duże ryzyko definiowano jako stwierdzona za pomocą cytogenetyki metafazowej delecja 13 chromosomu lub za pomocą FISH translokacja t(4; 14), t(14; 16), lub delecja 17p13

^^9 chorych leczonych uprzednio 4/5 schematami leczenia zostało włączonych do badania, ze względu na zaktualizowane kryteria IMWG

^^^1 chory był poddany przeszczepieniu allogenicznemu

#oporność definiowano jako odpowiedź na leczenie ≤ 25% lub progresja choroby

9.5. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań

Tabela 110.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

Tabela 111.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego								

9.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 112.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Howard 2016 [50]</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu systematycznego włączono jedynie badania oceniające karfilzomib w monoterapii.
<i>Rothschedl 2015 [51]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (m.in. brak kryteriów włączenia i wykluczenia, brak celu przeglądu) oceniający schemat KAR+LEN+DEX w leczeniu szpiczaka mnogiego.
<i>Stansfield 2015 [52]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (m.in. brak kryteriów włączenia i wykluczenia, brak strategii wyszukiwania) oceniający nowe terapie u chorych na szpiczaka mnogiego z niewydolnością wątroby

Tabela 113.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Chari 2014</i> [53]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy stosowali schemat KAR+DEX bez LEN.
<i>Danhof 2014</i> [54]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu jedynie 5 chorych stosowało schemat KAR+LEN+DEX.
<i>Muchtar 2016</i> [55]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu jedynie 3 chorych stosowało schemat KAR+LEN+DEX
<i>Niesvizky 2013</i> [56]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu jedynie 8 chorych stosowało schemat KAR+LEN+DEX zgodny z wnioskowanym

9.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 114.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 115.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 116.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 117.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ badanie z randomizacją = jakość wysoka ⊕ badanie obserwacyjne = jakość niska ⊕ jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> ⊖ poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania ⊖ ważna niezgodność wyników (–1) ⊖ umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych ⊖ nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) ⊖ duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo < 0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) ⊕ bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo < 0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) ⊕ wykazanie zależności efektu od dawki (+1) ⊕ wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 118.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

Tabela 119.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

9.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 120.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, podrozdział 3.4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, podrozdział 3.3.3
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, podrozdziały 3.9, 3.10, 0, 3.11, 3.12 i 3.14
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, podrozdział 0
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, podrozdziały 3.3.1, 3.4.1, 9.2 i 9.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, podrozdziały 3.3.3, 3.4.3 i 9.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, podrozdział 9.4
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, podrozdział 9.4
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, podrozdział 9.4
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, podrozdział 9.4
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, podrozdział 9.4
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, podrozdział 9.4
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, podrozdział 9.4
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, podrozdział 9.4
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, podrozdziały 3.9, 3.10, 3.11, 3.12 i 3.14
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA.	Tak, podrozdział 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.....	26
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	32
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	44
Tabela 4. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.....	49
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	52
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie <i>ASPIRE</i>	65
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	67
Tabela 8 Częstość poprawy jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL.....	72
Tabela 9 Jakość życia oceniana według kwestionariusza QLQ-C30 (ogólna ocena stanu zdrowia i jakości życia)	73
Tabela 10 Czas do pogorszenia jakości życia (GHS/QoL)	75
Tabela 11 Czas przeżycia całkowitego.....	78
Tabela 12 Prawdopodobieństwo czasu przeżycia całkowitego	80
Tabela 13. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu.....	83
Tabela 14. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (ocena w podgrupach).....	87
Tabela 15 Czas do wystąpienia progresji choroby	95
Tabela 16 Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu	96

Tabela 17 Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	99
Tabela 18 Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ocena w podgrupach)...	104
Tabela 19 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	111
Tabela 20 Czas trwania kontroli choroby	113
Tabela 21 Czas trwania odpowiedzi na leczenie	114
Tabela 22 Czas trwania korzyści klinicznych	116
Tabela 23 Częstość rozpoczęcia kolejnej terapii	117
Tabela 24 Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii	117
Tabela 25 Częstość występowania zgonów	120
Tabela 26 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 5. stopnia nasilenia	124
Tabela 27 Częstość występowania działań niepożądanych ogółem.....	126
Tabela 28. Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem	126
Tabela 29. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.....	127
Tabela 30 Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych	129
Tabela 31 Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)	135
Tabela 32 Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego	138
Tabela 33 Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu immunologicznego	139
Tabela 34 Częstość występowania ciężkich zaburzeń endokrynologicznych	139
Tabela 35 Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania	141
Tabela 36 Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych	143
Tabela 37 Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego.....	145

Tabela 38 Częstość występowania ciężkich zaburzeń oka	147
Tabela 39 Częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha i błędnika	147
Tabela 40 Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca	149
Tabela 41 Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych.....	151
Tabela 42 Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	152
Tabela 43 Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit	155
Tabela 44 Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych	157
Tabela 45 Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.....	158
Tabela 46 Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej	159
Tabela 47 Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych	161
Tabela 48 Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi.....	162
Tabela 49 Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.....	163
Tabela 50 Częstość występowania ciężkich zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych.....	164
Tabela 51 Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach	166
Tabela 52 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	168
Tabela 53. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych	169
Tabela 54. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych	171
Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego	173

Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania	176
Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń psychicznych	177
Tabela 58. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego	178
Tabela 59. Częstość występowania zaburzeń oka	179
Tabela 60. Częstość występowania zaburzeń serca	180
Tabela 61. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	182
Tabela 62. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	184
Tabela 63. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit	186
Tabela 64. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych	187
Tabela 65. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.....	188
Tabela 66. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.....	189
Tabela 67. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych	191
Tabela 68. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	193
Tabela 69. Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych.....	195
Tabela 70. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.....	196
Tabela 71. Częstość występowania zgonów	199
Tabela 72. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu	201
Tabela 73. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	203
Tabela 74. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	205

Tabela 75 Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych	208
Tabela 76 Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego	210
Tabela 77 Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania	214
Tabela 78 Częstość występowania zaburzeń psychicznych	217
Tabela 79 Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego	219
Tabela 80 Częstość występowania zaburzeń oka	221
Tabela 81 Częstość występowania zaburzeń serca	223
Tabela 82 Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	227
Tabela 83 Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	229
Tabela 84 Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit	231
Tabela 85 Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych	233
Tabela 86 Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.....	235
Tabela 87 Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych	237
Tabela 88 Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	240
Tabela 89 Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych.....	242
Tabela 90 Czas przeżycia całkowitego.....	244
Tabela 91 Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu.....	245
Tabela 92 Czas do uzyskania co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie.....	247
Tabela 93 Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	249
Tabela 94. Częstość występowania zgonów – analiza pierwotna	253

Tabela 95. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	254
Tabela 96. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	255
Tabela 97. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie – analiza pierwotna	255
Tabela 98. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	256
Tabela 99. Czas trwania korzyści klinicznych – analiza pierwotna	256
Tabela 100. Częstość występowania zgonów prawdopodobnie związanych z leczeniem.....	257
Tabela 101. Częstość występowania działań niepożądanych	259
Tabela 102. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym związku z leczeniem	259
Tabela 103. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	260
Tabela 104. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	262
Tabela 105. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych KAR+LEN+DEX w ramach badań klinicznych.....	282
Tabela 106. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych KAR.....	295
Tabela 107. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w populacji docelowej.....	307
Tabela 108. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	308
Tabela 109. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	308
Tabela 110. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	324
Tabela 111. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	324

Tabela 112. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	.324
Tabela 113. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	325
Tabela 114. Kryteria Cook	325
Tabela 115. Ocena jakości danych wg skali Jadad	325
Tabela 116. Ocena jakości danych wg skali NICE	326
Tabela 117. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	326
Tabela 118. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	327
Tabela 119. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	328
Tabela 120. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	329


11. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....29

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....40

12. Bibliografia

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. i in., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology*, Journal of the National Cancer Institute, 1993, 85 (5): 365-376
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego "Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)". Analiza weryfikacyjna*, 08.06.2016 r.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
4. Chanan-Khan A. A., Giralt S., *Importance of Achieving a Complete Response in Multiple Myeloma, and the Impact of Novel Agents*, Journal of Clinical Oncology 2010, 28: 2612-2624
5. Cocks K., Cohen D., Wisløff F. i in., *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma*, European Journal of Cancer 2007, 43: 1670-1678
6. Cocks K., King M. T., Velikova G. i in., *Evidence-Based Guidelines for Determination of Sample Size and Interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*, Journal of Clinical Oncology 2011, 29: 89-96
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
8. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Annals of Internal Medicine 1997 Mar 1;126(5):376-80
9. Durie B G.M., Harousseau J. L., Miguel J. S. i in, *Corrigenda/Erratum, International uniform response criteria for multiple myeloma*, Leukemia 2007, 21: 1134-1135
10. Durie B G.M., Harousseau J. L., Miguel J. S. i in., *International uniform response criteria for multiple myeloma*, Leukemia 2006, 20, 1467-1473
11. Fleming T. R., Rothmann M. D., Lu H. L., *Issues in Using Progression Free Survival When Evaluating Oncology Products*, Journal of Clinical Oncology 2009, 27 (17): 2874-2880

-
12. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, British Medical Journal 2004; 328:1490
 13. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org
 14. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
 15. Kane R. C., Bross P. F., Farrell A. T., Pazdur R., *Velcade®: U.S. FDA Approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy*, The Oncologist 2003, 8: 508-513
 16. 
 17. Ocana A. Tannock F., *When Are “Positive” Clinical Trials in Oncology Truly Positive?*, J Natl Cancer Inst 2011;103:16–20
 18. Pazdur R., *Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials*, The Oncologist 2008, 13 (suppl 2): 19-21
 19. Pazdur R., *Response Rates, Survival, and Chemotherapy Trials*, Journal of the National Cancer Institute 2000, 92 (19): 1552-1553
 20. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
 21. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 10.11.2016 r.)
 22. 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
 23. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), *Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, May 2007
-

24. Zhuang S. H., Xiu L., Elsayed Y. A., *Overall Survival: A Gold Standard in Search of a Surrogate The Value of Progression-Free Survival and Time to Progression as End Points of Drug Efficacy*, *The Cancer Journal* 2009,15: 395-400


Badania włączone do analizy – II etap

25. [REDACTED]
26. Avet-Loiseau H., Fonseca R., Siegel D. i in., *Carfilzomib significantly improves the progression free survival of high-risk patients in multiple myeloma*, *Blood* 2016,128 (9): 1174-1180
27. Avet-Loiseau H., Fonseca R., Siegel D. i in., *Efficacy and safety by cytogenetic risk status: phase 3 study (ASPIRE) of carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma*, 21th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, June 9-12, 2016 (abstract and poster)
28. Baza ClinicalTrials, *Phase 1b Multicenter Study of Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma (NCT00603447)*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00603447> (data dostępu: 18.07.2016)
29. Baza ClinicalTrials, *Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma (NCT01080391)*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01080391> (data dostępu: 18.07.2016)
30. Dimopoulos M. A., Stewart K., Rajkumar S. V. i in., *Effect of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma by Line of Therapy: Secondary Analysis From an Interim Analysis of the Phase 3 Study ASPIRE (NCT 01080391)*, American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 29–June 2, 2015; Chicago, IL (poster)
31. Dimopoulos M. A., Stewart K., Wang M. i in., *Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma: Analysis of Response and Progression-Free Survival Hazard Ratio Over Time*, The 21st European Hematology Association Congress; June 9–12, 2016; Copenhagen, Denmark (poster)
32. European Medicines Agency (EMA), *Assessment report Kyprolis EMEA/H/C/003790/0000*, 2015

-
33. Hari P., Song K., Bensinger W. i in., *Efficacy and Safety of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma After Autologous Stem Cell Transplantation: Secondary Analysis from the Phase 3 ASPIRE Study (NCT01080391)* (poster) 2016
34. Ludwig H., Dimopoulos M. A., Masszi T. i in., *Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients With Relapsed Multiple Myeloma (RMM) and Early Progression During Prior Therapy: Secondary Analysis From the Phase 3 Study ASPIRE (NCT01080391)*, American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL; June 3–7, 2016 (poster)
35. Onyx Therapeutics, Inc. Protocol PX-171-009, *Carfilzomib for Injection. Clinical study protocol*, 2015, 1-718
36. Palumbo A., Stewart K., Rajkumar S. V. i in., *Efficacy and Safety of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma Based on Age: Secondary Analysis From the Phase 3 Study ASPIRE (NCT 01080391)*, International Myeloma Workshop, September 23–26, 2015; Rome, Italy (poster)
37. Stewart A., Dimopolous M., Masszi T. i in., *Superior Health-Related Quality of Life with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma: Results From the ASPIRE Trial*, 2015 International Myeloma Workshop, September 23–26, 2015; Rome, Italy (poster)
38. Stewart A., Rajkumar S., Dimopolous M. i in., *Carfilzomib, lenalidomid and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*; New England Journal of Medicine 2015, 372: 142-152
39. [REDACTED]
40. Wang M., Martin T., Bensinger W. i in., *Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma*, Blood 2013, 122 (18): 3122-3129

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

41. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis®*
-

-
42. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason®*
43. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid®*
44. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
https://dap.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+389205 (data dostępu: 20.10.2016 r.)
45. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information, Kyprolis® (carfilzomib) for injection, for intravenous use, Revised: 08/2016*
46. Food and Drug Administration, *Kyprolis (carfilzomib) for Injection, Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2016*
47. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of PRAC meeting on 10-13 May 2016. EMA/PRAC/457201/2016*
48. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the PRAC meeting on 11-14 April 2016, EMA/PRAC/319149/2016, 2016*
49. 

Przeglądy wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I etap:

50. Howard S. C., Trifilio S., Gregory T. K., in., *Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review*, *Annals of Hematology* 2016, 95: 563-573
51. Rothschedl E., Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft, *Carfilzomib (Kyprolis®) for patients with relapsed multiple myeloma who have received one to three prior lines of therapy*, *Horizon Scanning in Oncology* No. 2015: 52
52. Stansfield L. C., Gonsalves W. I., Buadi F. K., *The use of novel agents in multiple myeloma patients with hepatic impairment*, *Future Oncology* 2015, 11 (3), 501-510

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap:

-
53. Chari A., Hajje D., *Case series discussion of cardiac and vascular events following carfilzomib treatment: possible mechanism, screening, and monitoring*, BMC Cancer 2014, 14: 915
 54. Danhof S.; Schreder M.; Rasche L. i in., *'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma – analysis of cardiac toxicity and predisposing factors*, European Journal of Haematology 97: 25-32
 55. Muchtar E.; Gatt M. E.; Rouvio O. i in., *Efficacy and safety of salvage therapy using Carfilzomib for relapsed or refractory multiple myeloma patients: A multicentre retrospective observational study*, British Journal of Haematology 2016, 172 (1): 89-96
 56. Niesvizky R.; Martin III T. G.; Bensinger W. I. i in., *Phase Ib dose-escalation study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma*, Clinical Cancer Research 2013, 19 (8): 2248-225
-