

Analiza Kliniczna

Kyprolis (karfilzomib)

w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 lipca 2022 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	9
Streszczenie	17
ANALIZA KLINICZNA	26
1 Cel opracowania.....	27
2 Metodyka	27
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	27
2.1.1 Źródła danych wtórnych.....	28
2.1.2 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	28
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	29
2.1.4 Źródła danych pierwotnych.....	30
2.1.5 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	31
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	31
2.2 Ocena bezpieczeństwa	32
2.1 Ocena wiarygodności źródeł danych	32
2.2 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	33
2.3 Analiza statystyczna	33
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	35
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	39
5 Ocena możliwości wykonania porównania pośredniego.....	42
5.1 Opis przeglądu systematycznego <i>Cope 2020</i>	42
5.2 Aktualizacja wyszukiwania	53
5.3 Wnioski.....	64
6 Karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) versus lenalidomid i deksametazon (Rd) – badania z randomizacją	66
6.1 Opis metodyki włączonych badań	66
6.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	71

6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	71
6.2.2	Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	73
6.2.3	Ocena wiarygodności zewnętrznej.....	75
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	76
6.4	Skuteczność kliniczna.....	79
6.4.1	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	81
6.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	82
6.4.3	Przeżycie po progresji choroby i czas do kolejnej terapii (<i>Siegel 2018</i>).....	83
6.4.4	Ocena odpowiedzi klinicznej	83
6.4.5	Jakość życia	85
6.4.6	Analiza skuteczności po 18 miesiącach terapii KRd vs Rd.....	88
6.5	Bezpieczeństwo	92
6.5.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	92
6.5.2	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia.....	97
6.5.3	Analiza bezpieczeństwa po 18 miesiącach terapii KRd vs Rd	101
6.5.4	Zaktualizowana analiza bezpieczeństwa (<i>Spiegel 2018</i>).....	103
6.5.4.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) dowolnego stopnia	103
6.5.4.2	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) ≥ 3 stopnia.....	106
6.5.4.3	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) dowolnego stopnia	108
6.5.4.4	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) ≥ 3 stopnia	109
6.5.4.5	Zaburzenia serca ze skutkiem śmiertelnym związane z leczeniem	110
6.5.5	Analiza zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowonaczyniowym (<i>Chari 2018</i>)	111
7	Karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) versus daratumumab z bortezomibem i deksametazonem (DVd) – porównanie pośrednie skorygowane o charakterystyki wyjściowe (analiza MAIC).....	115

7.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	118
7.2	Przeżycie całkowite (OS)	120
8	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej	123
8.1	Opis metodyki	123
8.2	Charakterystyka włączonej populacji	126
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	126
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	129
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	135
8.4	Skuteczność kliniczna	139
8.5	Bezpieczeństwo	147
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	153
9.1	na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	153
9.2	na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	160
10	Badania w toku	163
11	Podsumowanie analizy klinicznej	166
12	Dyskusja	175
13	Ograniczenia	181
14	Wnioski	184
15	Załączniki	185
15.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	185
15.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	185
15.1.2	Skala Jadad	190
15.1.3	Skala NICE	190
15.1.4	Skala NOS	191
15.1.5	Skala AMSTAR 2	194
15.2	Ocena badania <i>ASPIRE</i> przy użyciu narzędzia RoB2	201

15.3	Wyniki analiz w podgrupach z badania <i>ASPIRE</i>	210
15.3.1	PFS	210
15.3.1.1	Analiza w podgrupach (<i>Stewart 2015</i>)	210
15.3.1.2	Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę, rodzaj oraz występowanie oporności na wcześniej stosowane terapie (<i>Dimopoulos 2017b</i>)	213
15.3.1.3	Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT) (<i>Hari 2017</i>)	214
15.3.1.4	Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne (<i>Avet-Loiseau 2016</i>)	215
15.3.1.5	Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek (<i>Dimopoulos 2017a</i>).....	216
15.3.1.6	Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na stan pacjenta – <i>frailty index</i> (<i>Facon 2020</i>)	217
15.3.1.7	Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na czas do nawrotu choroby po ostatniej linii terapii (<i>Mateos 2018</i>).....	217
15.3.2	OS.....	218
15.3.2.1	Analiza w podgrupach (<i>Siegel 2018</i>)	218
15.3.3	Ocena odpowiedzi klinicznej.....	222
15.3.3.1	Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę, rodzaj oraz występowanie oporności na wcześniej stosowane terapie (<i>Dimopoulos 2017b</i>)	222
15.3.3.2	Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT) (<i>Hari 2017</i>)	227
15.3.3.1	Analiza w podgrupach wyróżnionych z względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne (<i>Avet-Loiseau 2016</i>)	229
15.3.3.2	Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek (<i>Dimopoulos 2017a</i>).....	231
15.3.3.3	Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na czas do nawrotu choroby po ostatniej linii terapii (<i>Mateos 2018</i>).....	232

15.3.3.4	Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na stan pacjenta – <i>frailty index</i> (Facon 2020)	234
15.3.4	Bezpieczeństwo – zdarzenia niepożądane ogółem	235
15.3.4.1	Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie wcześniejszego ASCT	235
15.3.4.2	Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie stanu pacjenta <i>frailty index</i>	238
15.3.4.3	Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie czasu wystąpienia nawrotu (wczesny, późny)	239
15.3.4.4	Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie liczby wcześniejszych linii terapii	239
15.3.4.5	Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie wieku	244
15.3.5	Bezpieczeństwo – zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia	245
15.3.5.1	Analiza w podgrupach	245
15.3.5.2	Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie wcześniejszego ASCT	250
15.3.5.3	Analiza w podgrupach – zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	253
15.3.5.4	Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie wieku	255
15.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	258
15.5	Opis badań wtórnych - publikacje włączone do raportu	260
15.6	Opis badań wtórnych - publikacje wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	260
15.7	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	263
15.8	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	266
15.9	Aktualizacja przeglądu systematycznego <i>Cope 2020</i> - publikacje włączone do raportu	268

15.10	Aktualizacja przeglądu systematycznego <i>Cope 2020</i> - publikacje wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń.....	268
15.11	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	273
15.11.1	Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych.....	273
15.11.2	Wyszukiwanie badań w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego <i>Cope 2020</i> ..	275
15.12	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	276
15.12.1	Badanie ASPIRE	276
15.12.2	Badanie Byun 2020	313
15.12.3	Badanie Calafiore 2020	315
15.12.4	Badanie Chari 2020.....	316
15.12.5	Badanie Conticello 2019	317
15.12.6	Badanie Duarte 2021	319
15.12.7	Badanie Davies 2021.....	320
15.12.8	Badanie Kawaji-Kanayama 2022	321
15.12.9	Badanie Lee 2021	323
15.12.10	Badanie Mele 2021.....	325
15.12.11	Badanie Onda 2022	326
15.12.12	Badanie Palmieri 2020	329
15.12.13	Badanie Rocchi 2021	330
15.12.14	Badanie Steinmetz 2020	332
15.12.15	Badanie Wang 2013.....	334
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	337
	Spis Tabel.....	338
	Spis Wykresów.....	345
	Piśmiennictwo	346

Wykaz skrótów

ADCC	Cytotoksyczność zależna od przeciwciał (ang. <i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
alloHSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AIAT, ALAT, AIAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
ANC	Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (z ang. <i>Absolute Neutrophil Counts</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
ASMR	Korzyść dodatkowa (fr. <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BBD	bendamustyna + bortezomib + deksametazon
bd.	Brak danych
BEND	Bendamustyna
BEV	Bewacyzumab
BIRC	Zaślepiąca, niezależna komisja centralna (z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)
BOR	Bortezomib
BP	Bendamustyna + prednizon
BTd	Bendamustyna + talidomid + deksametazon
BTP	Bendamustyna + talidomid + prednizon
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CARF	Karfilzomib
CAR-T	Limfocyty z chimerycznym receptorem antygenowym (z ang. <i>Chimeric Antigen Receptors, Chimeric T Cell Receptors</i>)
CBR	Odpowiedź klinicznie istotna (z ang. <i>Clinical Benefit Rate</i>)
CCO	Cancer Care Ontario
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (z ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)

ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
COMP	Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (z ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
CR	Remisja całkowita (z ang. <i>Complete Remission</i>)
CRAB	Objawy związane z zaburzeniami stężenia wapnia, niewydolnością nerek, niedokrwistością i zmianami kostnymi (z ang. <i>Calcium, Renal Insufficiency, Anemia, Bones</i>)
CrCL	Klirens kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i>)
CRR	Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i>)
CTd	Cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
CUA	Analiza koszty-użyteczność (z ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CYCLO	Cyklosporyna
D	Daratumumab
DARA	Daratumumab
DCR	Częstość kontroli choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)
DEX	Deksametozaon
DFS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
DOX	Doksycyklina
D-Rd	Daratumumab + lenalidomid + deksametazon
DT PACE	Talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd
DVd	Daratumumab + bortezomib + deksametazon
D-VMP	Daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizon
D-VTd	Daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	Prawdopodobieństwo braku zdarzenia (z ang. <i>Event-Free Rates</i>)
ELO	Elotuzumab
EloPD	Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
EloRd	Elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMN	<i>European Myeloma Network</i>
EPO	Erytropoetyna
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
Fc	Fragment przeciwciała, pełniący funkcję efektorową (z ang. <i>Fragment crystallizable region</i>)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>U.S. Food And Drug Administration</i>)
FE	Model efektów stałych (z ang. <i>Fixed Effect</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GGN	Gólna granica normy
GoR	Kategoria (siła) rekomendacji (z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
GVP	Dobra praktyka nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (z ang. <i>Good Pharmacovigilance Practice</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HD	W wysokiej dawce (z ang. <i>High Dose</i>)
HDAC	Inhibitory deacetylazy histonów
HDT	Terapia wysokodawkowana/wysokodawkowa (z ang. <i>High-Dose Therapy</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Dożylnie (łac. <i>In Venam</i>)
ICd	Iksazomib, cyklofosfamid, deksametazon
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IGH	Łańcuchy ciężkie immunoglobulin (z ang. <i>Immunoglobulin Heavy Chain</i>)
IL	Interleukina
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRd	Iksazomib + lenalidomid + deksametazon
IRR	Reakcje związane z wlewem (ang. <i>Infusion Related Reactions</i>)
IS	Istotne statystycznie
ISS	Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozowego (z ang. <i>International Staging System</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IV	Dożylnie (łac. <i>In Venam</i>)
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)

IXA	Iksazomib
IzaPD	Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
K	Karfilzomib
Kd	Karflizomib + deksametazon
KE	Komisja Europejska
KRd	Karflizomib + lenalidomid + deksametazon
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LD	W niskiej dawce (z ang. <i>Low Dose</i>)
LEN	Lenalidomid
LoE	Jakość (poziom) dowodów naukowych (ang. <i>Level of Evidence</i>)
LSM	Pomiar najmniejszych kwadratów (z ang. <i>Least Squares Measurement</i>)
mAB	Przeciwciała monoklonalne
MAIC	Skorygowane porównanie pośrednie (z ang. <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MGUS	Gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. <i>Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MM	Szpiczak mnogi (z ang. <i>Multiple Myeloma</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
mMSMART	Stratyfikacja szpiczaka oraz terapie dopasowane do ryzyka według Mayo (z ang. <i>Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy</i>)
MPR-R	Melfalan + prednizon + lenalidomid
MPT	Melfalan + prednizon + talidomid
MR	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (z ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka (z ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nCR	Brak całkowitej odpowiedzi na leczenie
ND	Nie dotyczy
NE	Nie do oszacowania (z ang. <i>Not-Evaluable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NGF	Cytometria przepływowa nowej generacji (z ang. <i>Next Generation Flow</i>)
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (z ang. <i>Next Generation Sequencing</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	Niezaklasyfikowany gdzie indziej (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
NR	Nie raportowano (z ang. <i>Not Reported</i>)
nRR	Brak odpowiedzi na leczenie
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OB	Odczyn Biernackiego
OBLI	Oblimersen
OBS	Badanie obserwacyjne
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
p.c.	Powierzchnia ciała
p.o.	Doustnie (łac. <i>Per Os</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PAD	Bortezomib + antracyklina + deksametazon
PANO	Panobinostat
PanoVd	Panobinostat + bortezomib + deksametazon
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pc.	Powierzchnia ciała
PCD	Pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon
PCM	Szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>Plasma Cell Myeloma</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
Pd	Pomalidomid + deksametazon
per	Percentyl
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)

PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PH	Hazard proporcjonalny
PI	Inhibitory proteasomu
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PL	Program Lekowy
POEMS	Zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, gammapatia monoklonalna, zmiany skórne)
POM	Pomalidomid
PR	Remisja częściowa (ang. <i>Partial Remission</i>)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (z ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Antygen swoisty dla prostaty (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i>)
PSUSA	Ocena okresowych raportów o bezpieczeństwie (z ang. <i>Periodic Safety Update Report Single Assessment Procedures</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTHiT-PGSz	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polska Grupa Szpiczakowa
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PVd	Pomalidomid + bortezomib + deksametazon
QALY	Rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
R	Lenalidomid
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCd	Lenalidomid + cyklofosafamid + deksametazon
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
Rd	Lenalidomid + deksametazon
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii medycznej
RE	Model efektów losowych (z ang. <i>Random Effect</i>)
rev.	Rewizja, zrewidowane (z ang. <i>Revision</i>)
RIC	Zmniejszenie intensywności kondycjonowania (ang. <i>Reduced Intensity Conditioning</i>)
R-ISS	Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (z ang. <i>Revised International Staging System</i>)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

RMP	Plan zarządzania ryzykiem (z ang. <i>Risk Management Plan</i>)
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RRMM	Nawracający oporny szpiczak mnogi (z ang. <i>Relapsed Refractory Multiple Myeloma</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
RTI	Zakażenia dróg oddechowych (z ang. <i>Respiratory Tract Infection</i>)
RVd	Lenalidomid + bortezomib + deksametazon
RWE	Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real-World Evidence</i>)
s.c.	Podskórnice (łac. <i>Subcutis</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
sCR	Rygorystyczna remisja całkowita (z ang. <i>stringent Complete Response</i>)
SCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
sFLC	Wolne łańcuchy lekkie w surowicy krwi (z ang. <i>Serum Free Light Chains</i>)
SIL	Siltuksymab
SITC	<i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>
SLiM CRAB	Kryteria uszkodzenia narządowego w szpiczaku (z ang. <i>S – Sixty, Li - Light Chains, M - Magnetic Resonance, C – Calcium, R - Renal Insufficiency, A – Anemia, B – Bones</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	Bezwzględna korzyść (fr. <i>Service Médical Rendu</i>)
StD	Stabilizacja choroby (z ang. <i>Stable Disease</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
THAL	Talidomid
TNT	Czas do kolejnej linii leczenia (z ang. <i>Time to Next Treatment</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTNT	Czas do kolejnej linii leczenia (z ang. <i>time to next therapy</i>)
TTP	Czas do progresji choroby (z ang. <i>Time to Progression</i>)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Time To Response</i>)
TV	Model zmienny w czasie
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
URTI	Zakażenia górnych dróg oddechowych (z ang. <i>Upper Respiratory Tract Infection</i>)
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)

VCd	Bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
Vd	Bortezomib + deksametazon
VGPR	Bardzo dobra remisja częściowa (z ang. <i>Very Good Partial Remission</i>)
VORI	Worinostat
VRd	Lenalidomid + bortezomib + deksametazon
VTd	Bortezomib + talidomid + deksametazon
VTD-PACE	Deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, bortezomib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
ZLC	Zlecenie Ministra Zdrowia skierowane do AOTMiT, opublikowane w BIP AOTMiT
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (schemat KRd), w ramach proponowanych zmian zapisu programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych

i metaanaliz) dotyczących oceny Kyprolisu (karfilzomibu) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, w których wykonano metaanalizy sieciowe prezentujące porównanie KRd z wybranymi w niniejszej analizie komparatorami.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dorośli (≥ 18 lat) chorzy na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego z 1-3 wcześniejszymi liniami leczenia i ECOG 0-2;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd) w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** karfilzomib + deksametazon (schemat Kd); daratumumab + bortezomib + deksametazon (schemat DVd); lenalidomid + deksametazon (schemat Rd); pomalidomid + bortezomib + deksametazon (schemat PVd); oraz pomalidomid + deksametazon (schemat Pd);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); czas do progresji choroby (TTP); odpowiedź na leczenie; brak (niewykrywalność) minimalnej choroby resztkowej (negatywizacja MRD); jakość życia (QoL) i bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie z randomizacją oceniające terapię karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w porównaniu do lenalidomidu i deksametazonu (Rd). Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących schemat KRd z pozostałymi komparatorami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w ramach opracowań wtórnych odnaleziono publikacje porównujące KRd z innymi niż Rd komparatorami, przy czym w niniejszej analizie uwzględniono jedynie 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową, które prezentowały porównanie KRd z DVd, Kd i Pd: *Maiese 2018* (vs Pd) i *Schmitz 2018* (vs DVd, Kd, Pd). Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Dane prezentowane w opracowaniach wskazują, że nie ma istotnych różnic w ocenie

PFS między KRd a DVd i Kd, natomiast istnieją znamienne różnice w tej ocenie dla zestawienia KRd z Pd.

Biorąc pod uwagę dyskusję przeprowadzoną w rozdziale 5., odstąpiono od przedstawienia wyników w postaci zestawienia wyników dla komparatorów, dla których nie odnaleziono bezpośrednich porównań ze schematem KRd.

W związku z tym, w niniejszej analizie szczegółowo przedstawiono wyniki porównujące bezpośrednio KRd z Rd, stanowiącym główny komparator. Ponadto, mimo istotnych ograniczeń porównań pośrednich bez dostosowania, skrótkowo zaprezentowano wyniki z odnalezionych analiz sieciowych dla porównania KRd z DVd, Kd i Pd (*Maiese 2018* i *Schmitz 2018*). [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, w ramach bezpośredniego porównania ze schematem Kd przedstawiono dostępne dane pochodzące z badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) versus lenalidomid i deksametazon (Rd) – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie z randomizacją oceniające terapię karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w porównaniu do lenalidomidu i deksametazonu (Rd) w populacji pacjentów z objawowym nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym i chorobą mierzalną, którzy stosowali w przeszłości od 1 do 3 wcześniejszych linii leczenia. Wyniki badania *ASPIRE* dla populacji ITT zostały opisane w następujących publikacjach:

- *Stewart 2015* (główna publikacja) wraz z załączonym protokołem (odcięcie danych: 16.06.2014 r.);
- *Siegel 2018* (końcowa analiza OS, zaktualizowana analiza bezpieczeństwa; odcięcie danych: 28.04.2017 r.);
- *Dimopoulos 2018* (analiza po 18 miesiącach terapii);
- *Stewart 2016* (analiza jakości życia);
- *Chari 2018* (analiza zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym).

Mediana okresu obserwacji dla końcowej analizy przeżycia całkowitego wynosiła 67,1 miesięcy. Do obu wyróżnionych grup badania włączono po 396 pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie bez progresji choroby. Mediana PFS była istotnie dłuższa wśród pacjentów otrzymujących schemat leczenia KRd w porównaniu do chorych otrzymujących schemat Rd: 26,3 miesięcy (95% CI: 23,3; 30,5) vs 17,6 (95% CI: 15,0; 20,6), HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,83), $p = 0,0001$ (*Stewart 2015*, mediana obserwacji 32,3-31,5 miesiąca, 16 czerwca 2014 roku).

W momencie końcowej oceny przeżycia całkowitego, wykonanej z odcięciem danych 28 kwietnia 2017 roku, potwierdzono tą obserwację: mediany 26,1 miesięcy vs 16,6; HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,78), $p < 0,001$ (jednostronne). (mediana obserwacji dla oceny PFS wynosiła 48,8 miesięcy w grupie KRd oraz 48,0 w grupie Rd, *Spiegel 2018*).

Analiza po 18 miesiącach terapii, tj. po pełnym okresie leczenia karfilzomibem (schemat KRd stosowany jest przez 18 cykli [18 miesięcy], po czym w przypadku braku progresji choroby [lub innych przyczyn zakończenia terapii] kontynuowane jest leczenie schematem Rd [lenalidomid + deksametazon]), również wykazała istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu w grupie KRd w porównaniu z grupą Rd: HR = 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72) w populacji ITT.

Przeżycie całkowite. W analizie *interim* przeżycia całkowitego (16 czerwca 2014 roku, po odnotowaniu 305 zgonów [60% z wymaganych dla analizy końcowej 510 zdarzeń] – mediana okresu obserwacji 32,3 miesięcy w grupie KRd oraz 31,5 w grupie kontrolnej, *Stewart 2015*) w badaniu *ASPIRE* mediana przeżycia nie została osiągnięta w żadnej z ocenianych grup, natomiast hazard względny zgonu (KRd vs Rd) wyniósł 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), $p = 0,04$.

Analiza końcowa potwierdziła te wyniki (odcięcie danych 28 kwietnia 2017 roku, odnotowano łącznie 516 zgonów, mediana okresu obserwacji wyniosła 67,1 miesięcy) – mediany zostały osiągnięte w obu analizowanych grupach i w grupie KRd była ona o około 8 miesięcy dłuższa niż w grupie otrzymującej Rd: 48,3 miesięcy (95% CI: 42,4; 52,8) vs 40,4 (95% CI: 33,6; 44,4). Schemat KRd istotnie zmniejszył ryzyko zgonu w porównaniu ze schematem Rd: HR = 0,794 (95% CI: 0,667; 0,945), $p = 0,0045$. Wyznaczone 2-letnie przeżycie wyniosło 73,3% vs 65,0% odpowiednio w grupach KRd oraz Rd.

Przeżycie całkowite po progresji choroby nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: mediany wyniosły odpowiednio 13,5 oraz 14,0 miesięcy, KRd vs Rd, HR = 1,015 (95% CI: 0,814; 1,267).

Odpowiedź na leczenie. Terapia KRd zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi

w każdej ze zdefiniowanych kategorii – w szczególności, prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) było wyższe o około 30% wśród pacjentów otrzymujących KRd, w porównaniu do chorych leczonych Rd: RB = 1,31 (95% CI: 1,21; 1,41), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$. Zaznaczyć należy również, że leczenie KRd istotnie zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej – ponad 3-krotnie w porównaniu do terapii Rd: RB = 3,29 (95% CI: 1,95; 5,57), NNT = 11 (95% CI: 8; 18), $p < 0,0001$. Odnotowano także istotny wzrost prawdopodobieństwa uzyskania korzyści klinicznej (CBR) po zastosowaniu schematu KRd: RB = 1,19 (95% CI: 1,12; 1,27), NNT = 7 (95% CI: 6; 11), $p < 0,0001$.

Ogółem, pacjenci otrzymujący schemat KRd uzyskiwali odpowiedź średnio po 1,6 miesiącu, w porównaniu do 2,3 miesiący w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania odpowiedzi była dłuższa w grupie otrzymującej leczenie KRd: 28,6 (95% CI: 24,9; 31,3) miesiący w porównaniu do 21,2 (95% CI: 16,7; 25,8) miesiący w grupie Rd.

Jakość życia. Jakość życia związana ze zdrowiem poprawiła się znacząco w grupie KRd w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,001$). Wskazano też, że minimalnie klinicznie istotna różnica dla porównania między grupami w skali EORTC QLQ-C30, która wynosi 5 pkt., została przekroczona w cyklu 12. (5,6 pkt), a w cyklu 18. została prawie osiągnięta (4,8 pkt). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w poszczególnych domenach skali EORTC QLQ-C30, ale różnica w jej wyniku ogólnym wskazywała na znamienne korzyść KRd w porównaniu do Rd pod względem oceny jakości życia: MD = 4,23 (95% CI: 2,09; 6,37), $p < 0,001$.

W publikacji *Stewart 2016* podano, że odsetek chorych, u których wystąpiła minimalna klinicznie istotna różnica (≥ 5 pkt.) w ogólnej ocenie

jakości życia za pomocą skali EORTC QLQ-C30 był wyższy w KRd, a różnice w odniesieniu do Rd stały się znamienne od 12 cyklu, osiągając wartość OR = 2,17 (95% CI: 1,49; 3,15), $p < 0,001$ w cyklu 18. Podobne zależności odnotowano oceniając różnicę w wysokości ≥ 15 pkt., z wartością OR w 18. Cyklu wynoszącą 1,81 (95% CI: 1,20; 2,73), $p < 0,01$.

Bezpieczeństwo

Główna analiza bezpieczeństwa została zaprezentowana w okresie obserwacji o medianie wynoszącej 32,3 miesiące w grupie KRd i 31,5 miesiący w grupie Rd przy dacie odcięcia danych 16 czerwca 2014 r. Ponadto w poniższych wynikach zaprezentowano także dane zaktualizowanej oceny bezpieczeństwa z datą odcięcia danych 28 kwietnia 2017 r.

Analiza główna

W badaniu *ASPIRE* wśród zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwiotwórczym zgłaszano niedokrwistość (42,6% vs 39,8%, odpowiednio KRd vs Rd), neutropenię (37,8% vs 33,7%) i małopłytkowość (29,1% vs 22,6%). Spośród nich istotne statystycznie różnice między grupami stwierdzono tylko dla małopłytkowości, której ryzyko wystąpienia było znacząco większe w grupie KRd względem Rd: RR = 1,29 (95% CI: 1,01; 1,63), NNH = 16 (95% CI: 8; 298), $p = 0,0404$.

Leczenie schematem KRd w porównaniu do stosowania schematu Rd wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- biegunka: 42,3% vs 33,7%, RR = 1,26 (95% CI: 1,05; 1,51), NNH = 12 (95% CI: 7; 53), $p = 0,0131$;

- kaszel: 28,8% vs 17,2%, RR = 1,67 (95% CI: 1,28; 2,19), NNH = 9 (95% CI: 6; 18), p = 0,0002;
- gorączka: 28,6% vs 20,8%, RR = 1,37 (95% CI: 1,07; 1,76), NNH = 13 (95% CI: 8; 58), p = 0,0128;
- zakażenie górnych dróg oddechowych: 28,6% vs 19,3%, RR = 1,48 (95% CI: 1,15; 1,92), NNH = 11 (95% CI: 7; 30), p = 0,0027;
- hipokaliemia: 27,6% vs 13,4%, RR = 2,06 (95% CI: 1,53; 2,78), NNH = 8 (95% CI: 6; 12), p < 0,0001.
- biegunki, RR = 1,19 (95% CI: 1,00; 1,41), p = 0,0441, NNH = 15 (95% CI: 8; 423), p = 0,0426;
- kaszlu, RR = 1,64 (95% CI: 1,27; 2,14), p = 0,0002, NNH = 9 (95% CI: 6; 18);
- gorączki, RR = 1,38 (95% CI: 1,08; 1,76), p = 0,0089, NNH = 13 (95% CI: 7; 47);
- zakażenia górnych dróg oddechowych, RR = 1,45 (95% CI: 1,13; 1,85), p = 0,0033, NNH = 11 (95% CI: 7; 32);
- hipokaliemii, RR = 1,98 (95% CI: 1,50; 2,63), p < 0,0001, NNH = 7 (95% CI: 5; 12);
- zapalenia płuc, RR = 1,37 (95% CI: 1,03; 1,82), p = 0,0306, NNH = 17 (95% CI: 9; 155);
- nudności, RR = 1,45 (95% CI: 1,07; 1,98), p = 0,0179, NNH = 16 (95% CI: 9; 84).

W obrębie AESI tylko w przypadku nadciśnienia tętniczego wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazując istotnie większe ryzyko jego wystąpienia w grupie KRd w porównaniu do Rd: RR = 2,06 (95% CI: 1,33; 3,19), NNH = 14 (95% CI: 9; 33), p = 0,0012.

W ramach oceny AEs w 3. stopniu nasilenia jedynie istotne statystycznie różnice między grupami stwierdzono dla hipokaliemii, która występowała znamienne częściej w grupie KRd niż Rd: 9,4% vs 4,9%, RR = 1,93 (95% CI: 1,13; 3,30), NNH = 22 (95% CI: 13; 105), p = 0,0158. Dodatkowo dla AESI w takim samym stopniu nasilenia wykazano, że częstość nadciśnienia tętniczego różniła się istotnie statystycznie między grupami – zdarzenie to zgłaszano częściej w grupie KRd niż Rd: 4,3% vs 1,8%, RR = 2,41 (95% CI: 1,01; 5,75), NNH = 40 (95% CI: 21; 790), p = 0,0473.

Zaktualizowana analiza

Stosowanie karfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu (KRd) w porównaniu do stosowania lenalidomidu i deksametazonu (Rd) wiązało się z istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia następujących TEAEs bez względu na stopień nasilenia:

Z kolei biorąc pod uwagę jedynie TEAEs ≥ 3 . stopnia nasilenia, tylko ryzyko wystąpienia hipokaliemii było znamienne, ponad 1,5-krotnie wyższe w grupie KRd w porównaniu z grupą Rd, RR = 1,77 (95% CI: 1,08; 2,89), p = 0,0228, NNH = 22 (95% CI: 12; 140).

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych klasyfikowanych jako specjalnego zainteresowania bez względu na stopień nasilenia, istotnie częściej po stronie KRd obserwowano nadciśnienie tętnicze: RR = 1,96 (95% CI: 1,33; 2,88), p = 0,0007, NNH = 12 (95% CI: 8; 28) oraz trombocytopenię: RR = 1,25 (95% CI: 1,00; 1,55), p = 0,0497, NNH = 16 (95% CI: 8; 1790). Dla AESI w co najmniej 3. stopniu nasilenia znamienne różnice odnotowano tylko dla nadciśnienia tętniczego: RR = 2,76 (95% CI: 1,30; 5,83), p = 0,0080, NNH = 25 (95% CI: 15; 82).

Karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) versus daratumumab z bortezomibem i deksametazonem (DVd) – porównanie pośrednie skorygowane o charakterystyki wyjściowe (analiza MAIC)

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych nie zidentyfikowano opublikowanych prób klinicznych, które bezpośrednio pozwalałyby na porównanie ze sobą skuteczności schematów leczenia KRd z wybranymi komparatorami, z wyjątkiem Rd. Analiza opracowań wtórnych dotyczących możliwości stworzenia sieci porównania pośredniego łączącego schematy oparte na lenalidomidzie oraz bortezomibie wskazuje na różne liczne ograniczenia takiego podejścia, heterogenność ocenianych badań i populacji oraz konieczność przyjmowania ogólnych założeń upraszczających. Z tego powodu uznano, że jedynym podejściem znoszącym przynajmniej część ograniczeń związanych z heterogennością badań jest porównanie pośrednie skorygowane o charakterystyki wyjściowe (MAIC, ang. *Matching Adjusted Indirect Comparison*).

Wyniki tej analizy MAIC zostały również przytoczone następnie w dokumencie opublikowanym przez NICE, przedstawiającym ocenę schematu KRd (NICE 2020).

Wykorzystane w obliczeniach badania *ASPIRE* oraz *CASTOR* w większości przypadków miały bardzo zbliżoną metodykę oraz kryteria selekcji pacjentów, z niewielką różnicą wynikającą z faktu, że w badaniu *ASPIRE* uwzględniono pacjentów otrzymujących wcześniej 1-3 linii leczenia, natomiast w badaniu *CASTOR*

uwzględniono pacjentów otrzymujących ≥ 1 linię wcześniejszego leczenia (a więc dopuszczono udział pacjentów otrzymujących wcześniej > 3 linii leczenia). Analiza MAIC zakłada porównanie ocenianej interwencji (w tym przypadku KRd) z interwencją kontrolną (DVd), w populacji pacjentów zbliżonej do tej, w której oceniano leczenie kontrolne – w związku z czym, analizę MAIC prowadzono w populacji pacjentów dopasowanej do populacji badania *CASTOR*.

Skuteczność kliniczna

Analiza PFS.

[Redacted content]

Analiza OS. W populacji pacjentów otrzymujących leczenie w II linii schemat KRd liczbowo zmniejszyła ryzyko zgonu w porównaniu ze schematem DVd: HR = 0,886 (95% CI: 0,778; 1,010), ale wynik nie osiągnął progu istotności statystycznej. Należy zaznaczyć, że w międzyczasie opublikowane zostały wyniki analizy przeżycia w badaniu *CASTOR* (Sonneveld 2022), lecz ze względu na brak dostępu do danych surowych dla poszczególnych chorych, w ramach aktualizacji wyników przedstawiono dodatkowo porównanie skorygowane metodą Buchera, które wiąże się z dodatkowymi licznymi ograniczeniami, a którego wyniki nie wpłynęły na zmianę wnioskowania w stosunku do pierwotnej analizy MAIC.

KRd lub KRd vs Kd – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach analizy badań rzeczywistej praktyki klinicznej z wykorzystaniem KRd włączono 14 badań bez randomizacji: *Byun 2020, Calafiore 2020, Chari 2020, Conticello 2019, Davies 2021, Duarte 2021, Kawaji-Kanayama 2022, Lee 2021, Mele 2021, Onda 2022, Palmieri 2020, Rocchi 2021, Steinmetz 2020* i *Wang 2013*. Dodatkowo uwzględniono jeszcze jedną publikację, *Martino 2022*, w której zaprezentowano zbiorczą analizę chorych uwzględnionych we włączonych próbach *Conticello 2019, Mele 2021, Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowo 20 pacjentów (łącznie 600 chorych), leczonych poza próbami klinicznymi, dla których dane nie były wcześniej opublikowane.

W trzech próbach wyróżniono grupę kontrolną spełniającą kryteria komparatora niniejszej analizy, a mianowicie Kd (*Kawaji-Kanayama 2022, Onda 2022* i *Steinmetz 2020*). Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 1593 pacjentów (w tym 116 z grup kontrolnych w postaci Kd).

Skuteczność praktyczna

Porównanie KRd vs Kd. Na podstawie danych z badania *Kawaji-Kanayama 2022* w ramach oceny PFS wykazano, że ryzyko wystąpienia progresji nie różni się znacząco między KRd vs Kd, niemniej kierunek wskazuje na korzyść uzyskiwaną ze stosowania schematu KRd (ryzyko progresji niższe o 57%): HR = 0,43 (95% CI: 0,16; 1,12), p = 0,067. Natomiast ryzyko zgonu jest istotnie mniejsze podczas leczenia KRd, HR = 0,23 (95% CI: 0,09; 0,62), p = 0,001. W próbie tej nie stwierdzono znaczących różnic w częstości uzyskiwania poszczególnych rodzajów odpowiedzi między KRd vs Kd. Podobny brak istotnych różnic w odsetku poszczególnych

rodzajów odpowiedzi między KRd, a Kd odnotowano w próbie *Onda 2022*. Odmienne, w badaniu *Steinmetz 2020* wykazano, że prawdopodobieństwo osiągnięcia VGPR jest istotnie większe podczas terapii KRd, RB = 2,12 (1,24; 3,65), p = 0,0064, a częstość występowania PR jest znacząco niższa, RB = 0,57 (0,37; 0,87), p = 0,0097. W próbie *Onda 2022* podano, że mediana PFS i OS w grupie KRd wyniosła odpowiednio 8,8 i 29,3 miesiąca, a w grupie Kd odpowiednio 7,1 i 20,9 miesiąca. 1-roczone PFS wyniosło w grupie KRd 41,0%, a w grupie Kd 28,8%, natomiast 1-roczone OS odpowiednio 72,6% i 70,9%.

Przeżycie bez progresji choroby. Mediana PFS w analizowanych próbach mieściła się w zakresie około 9-24 miesięcy bądź nie została jeszcze osiągnięta. 1-roczone przeżycie bez progresji wyniosło 68% w próbie *Rocchi 2021* i 41,0% w *Onda 2022*, 18-miesięczne PFS 52% w badaniu *Duarte 2021*, a 2-letnie PFS 54% w badaniu *Mele 2021*.

Przeżycie całkowite. Mediana OS w uwzględnionych badaniach wynosiła od około 22 do 33 miesięcy lub nie została jeszcze osiągnięta. 1-roczone OS wyniosło 81% w próbie *Rocchi 2021* i 72,6% w *Onda 2022*, 18-miesięczne 68% w badaniu *Duarte 2021*, a 2-letnie 70% w badaniu *Mele 2021*.

Ocena odpowiedzi na leczenie. Odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie w zależności od badania mieścił się w zakresie 61-85%, a korzyść kliniczną osiągnęło około 77-81% chorych. Progresję choroby odnotowano natomiast u 4-19% pacjentów. W badaniu *Wang 2013* odnotowano, że ORR u pacjentów opornych na bortezomib (n = 13) wyniosła 69,2% z medianą DOR 22,1 (95% CI: 5,8; 35,0) miesiąca, a u pacjentów opornych na lenalidomid (n = 23) 69,9% z medianą DOR 10,8 (95% CI: 6,1; brak możliwości oceny) miesiąca, w porównaniu do

ORR w populacji ogólnej próby ($n = 52$) wynoszącej 76,9%. W próbie *Conticello 2019* podano, że mediana liczby cykli do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 6, a jakość odpowiedzi poprawiała się z każdym cyklem. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi, zaprezentowano w badaniu *Mele 2021*, wyniosła 13 miesięcy.

Zbiorcza analiza danych z badań *Conticello 2019*, *Mele 2021*, *Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowo 20 pacjentów (publikacja *Martino 2022*). W medianie okresu obserwacji wynoszącej 16 (zakres: 1-50) miesięcy, mediana PFS wyniosła 22 miesiące, a 2-letnie PFS 47,6%. Mediana OS wyniosła natomiast 34,8 miesiąca, a 2-letnie OS 63,5%. ORR odnotowano u 479 pacjentów (79,9%), CR u 163 chorych (27,2%), VGPR u 162 pacjentów (27%), a PR u 154 chorych (25,7%). MR/SD/PD występowała u 121 pacjentów (20,1%).

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa stanowiła punkt końcowy w następujących badaniach bez randomizacji: *Byun 2020*, *Calafiore 2020*, *Conticello 2019*, *Duarte 2021*, *Kawaji-Kanayama 2022*, *Lee 2021*, *Mele 2021*, *Onda 2022*, *Palmieri 2020*, *Rocchi 2021* i *Wang 2013*.

Porównanie KRd vs Kd. Na podstawie danych z badania *Kawaji-Kanayama 2022* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych tak hematologicznych, jak i niehematologicznych AEs oraz zakończenia terapii z ich powodu pomiędzy KRd i Kd. Podobne wnioski odnośnie zgonów z powodu AEs, zakażeń oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych dotyczą próby *Onda 2022*, natomiast wykazano, że w badaniu tym hematologiczne AEs ogółem występowały znamienne rzadziej podczas terapii

KRd vs Kd, RR = 0,58 (95% CI: 0,36; 0,95), $p = 0,0290$.

Pozostałe wyniki. Do najczęstszych hematologicznych zdarzeń niepożądanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia należały: niedokrwistość (u około 35-66% chorych w zależności od badania), neutropenia (około 24-50%) i małopłytkowość (około 30-63%). Podobnie było biorąc pod uwagę ≥ 3 . stopień nasilenia tych AEs – stwierdzano je u odpowiednio około 7-33%, 7-36% i 3-29% pacjentów. W przypadku niehematologicznych AEs bardzo często obserwowano nadciśnienie (około 2,3-36% chorych), gorączkę (około 13-23%) i zmęczenie (około 19-69%). Jeśli chodzi o te zdarzenia w ≥ 3 . stopień nasilenia najczęściej obserwowano wysypkę skórą, zakażenia i zmęczenie. Ponadto u znacznego odsetka chorych odnotowano zdarzenia żołądkowo-jelitowe (17-31%) i zdarzenia sercowo-naczyniowe (19-23%). Redukcja dawki z powodu AEs była konieczna u 10-39% pacjentów, a zdarzenia niepożądane doprowadziły do zakończenia prowadzonej terapii u około 4-15% chorych.

Wnioski

Szpiczak plazmocytowy stanowi najczęstszy nowotwór wywodzący się z komórek plazmatycznych, do którego głównych objawów należą osłabienie, zmęczenie i ból. Nasilające się dolegliwości wpływają na coraz większe ograniczenie sprawności i codziennej aktywności chorych, a także jakości snu, co prowadzi do obniżenia jakości życia. Kolejnym czynnikiem ją pogarszającym jest także niepewność związana z chorobą nowotworową, a także jej charakter nawrotowy i coraz krótszy czas trwania odpowiedzi w kolejnych liniach leczenia. Szpiczak wciąż pozostaje u większości chorych

nowotworem nieuleczalnym, a odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów mogą być nowe leki, zwłaszcza schematy trójlekowe, dzięki którym są oni w stanie osiągnąć silne i trwałe odpowiedzi. Jednym z nich jest analizowane skojarzenie KRd, które jest już obecnie refundowane, jednak u węższego grona pacjentów niż wynika to ze wskazań rejestracyjnych.

W ramach wiarygodnego badania RCT wykazano, że terapia KRd w porównaniu do Rd znamienne wydłuża medianę PFS i OS, a także istotnie zwiększa częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie. Co ważne, także jakość życia związana ze zdrowiem poprawia się znamienne w grupie KRd w porównaniu do grupy kontrolnej. Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że stosunek korzyści-ryzyko jest akceptowalny dla pacjentów. Wnioski dotyczące schematu KRd z badania klinicznego z randomizacją znalazły swoje potwierdzenie również w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej, co zwiększa wiarygodność prezentowanych dowodów naukowych. Możliwość przeprowadzenia porównania sieciowego z pozostałymi zdefiniowanymi komparatorami jest obciążona znaczącymi ograniczeniami, ale dostępne wyniki analiz NMA potwierdzały obserwacje z badań RWE dla porównania KRd vs Kd i analizy MAIC dla oceny vs DVd.

W świetle wszystkich dostępnych dowodów, poszerzenie populacji refundacyjnej KRd, wydaje się być zasadne, gdyż jest to schemat terapii skuteczniejszy w porównaniu do najczęściej stosowanego schematu Rd, a także względem schematu Kd oraz co najmniej porównywalny z także obecnie wykorzystywanym schematem DVd i stanowi oczekiwaną odpowiedź na niezaspokojone potrzeby polskich pacjentów z RRMM.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, w ramach zmian zapisu programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library:
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.2 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"carfilzomib"[nm] OR "carfilzomib"[all]

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Nr	Kwerendy
2	"lenalidomide"[all] OR "lenalidomide"[mh]
3	"dexamethasone"[all] OR "dexamethasone"[mh]
4	#1 AND #2 AND #3
5	"multiple myeloma"[all] OR "multiple myeloma"[mh]
6	"recurrence"[mh] OR "recurrence"[all] OR "relapse"[all] OR "refractory"[all] OR "pretreated"[all] OR "second-line"[all] OR "third-line"[all] OR "fourth-line"[all]
7	#4 AND #5 AND #6

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('carfilzomib'/mj OR carfilzomib:ti,ab) AND [embase]/lim
2	('lenalidomide'/mj OR lenalidomide:ti,ab) AND [embase]/lim
3	('dexamethasone'/mj OR dexamethasone:ti,ab) AND [embase]/lim
4	#1 AND #2 AND #3
5	('multiple myeloma'/dm OR 'multiple myeloma'/mj) AND [embase]/lim
6	(recurrence OR relapse OR refractory OR pretreated OR 'second-line' OR 'third-line' OR 'fourth-line') AND [embase]/lim
7	#4 AND #5 AND #6

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	carfilzomib
2	lenalidomide
3	dexamethasone OR [mh "dexamethasone"]
4	#1 AND #2 AND #3
5	"multiple myeloma" OR [mh "multiple myeloma"]
6	[mh "recurrence"] OR recurrence OR relapse OR refractory OR pretreated OR "second-line" OR "third-line" OR "fourth-line"
7	#4 AND #5 AND #6

Wyszukiwanie przeprowadzono do 18 lipca 2022 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa schematu KRd, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

(określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Poszukiwano przeglądów systematycznych przedstawiających dane o skuteczności i bezpieczeństwie lub przynajmniej skuteczności klinicznej, w których wykonano metaanalizy sieciowe prezentujące porównanie KRd z wybranymi w niniejszej analizie komparatorami (Rd, Kd, DVd, Pd i PVd), ale nie włączano opracowań, w których zamieszczono jedynie wyniki dotyczące bezpieczeństwa oraz zestawienia KRd z Rd, dla którego dostępne są dane porównania bezpośredniego z badania *ASPIRE*. Wymagano też, aby wyniki porównania pośredniego między poszukiwanymi interwencjami pokazywały bezpośrednią wartość porównawczej miary statystycznej (np. HR) między nimi, a nie jedynie zestawienie wartości tych parametrów osobno dla KRd i wybranych komparatorów w odniesieniu do interwencji referencyjnej czy też poszczególne wartości SUCRA dla poszukiwanych interwencji.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

W ramach oceny możliwości wykonania porównania pośredniego przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 13 lipca 2022 r.):

- European Hematology Association Congress (EHA): 2017-2022;
- International Myeloma Workshop (IMW): 2017, 2019 i 2021;

- Academy of Managed Care Pharmacy Annual Meeting (AMCP): 2017-2022;
- ASH Annual Meeting: 2017-2021;
- ASCO Annual Meeting: 2017-2022;
- ESMO Congress: 2017-2021;
- Society of Hematologic Oncology (SOHO) Annual Meeting: 2017-2021.

2.1.5 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła zarówno opracowania wtórne jak i pierwotne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań – strategię opisano w rozdziale 2.1.2.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Kyprolis APD 2022*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli (≥ 18 lat) • chorzy na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego • uprzednie leczenie ≥ 1 i ≤ 3 liniami leczenia • ECOG 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci i młodzież (< 18 lat) • chorzy z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym • ECOG > 2
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd) w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis 	<ul style="list-style-type: none"> • karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd) w dawkowaniu niezgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis • inne schematy skojarzone z udziałem karfilzomibu
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid + deksametazon (schemat Rd) • daratumumab + bortezomib + deksametazon (schemat DVd) • karfilzomib + deksametazon (schemat Kd) • pomalidomid + bortezomib + deksametazon (schemat PVd) • pomalidomid + deksametazon (schemat Pd) 	<ul style="list-style-type: none"> • komparatory inne niż wskazane

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • czas do progresji choroby (TTP) • odpowiedź na leczenie • brak (niewykrywalność) minimalnej choroby resztkowej (negatywizacja MRD) • jakość życia (QoL) • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych, badania eksperymentalne wczesnej fazy

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały schemat KRd w populacji chorych na szpiczaka plazmocytozy. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych. Szczegółowe wyniki opisano w rozdziale 9.

2.1 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (█), wątpliwości diskutowano z udziałem trzeciej osoby (█) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019*,

Higgins 2022). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

2.2 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (██████) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (██████).

2.3 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2022). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2022).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie

częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 18 lipca 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1074 trafienia: 151 w Pubmed, 772 w Embase i 151 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 226 duplikatów.

Zidentyfikowano 72 opracowania wtórne, spośród których 16 przeanalizowano w postaci pełnotekstowej pod kątem identyfikacji przeglądów systematycznych. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych przedstawiających dane o skuteczności i bezpieczeństwie lub przynajmniej skuteczności, w których wykonano metaanalizy sieciowe prezentujące porównanie KRd z wybranymi w niniejszej analizie komparatorami (Rd, Kd, DVd, Pd i PVd), ale nie włączano opracowań, w których zamieszczono jedynie wyniki dotyczące bezpieczeństwa oraz zestawienia KRd z Rd, dla którego dostępne są dane porównania bezpośredniego z badania *ASPIRE*. Wymagano też, aby wyniki porównania pośredniego między poszukiwanymi interwencjami pokazywały bezpośrednią wartość porównawczej miary statystycznej (np. HR) między nimi, a nie jedynie zestawienie wartości tych parametrów osobno dla KRd i wybranych komparatorów w odniesieniu do interwencji referencyjnej czy też poszczególne wartości SUCRA dla poszukiwanych interwencji.

W ramach powyższej analizy włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową: *Maiese 2018* i *Schmitz 2018*. **Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.** Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w poniższych tabelach. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Maiese 2018</i>	+	+	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Schmitz 2018</i>	+	+/-	+	+	+	+	-	Niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem jednego krytycznego ograniczenia w każdym analizowanym przeglądzie systematycznym, otrzymały one niską ocenę wiarygodności.

W opracowaniu *Maiese 2018* wykazano wyższą skuteczność terapii KRd względem Pd w zakresie PFS + TTP (HR = 0,52 [95% CrI: 0,37; 0,71]) oraz ORR (OR = 4,65 [95% CrI: 2,26; 9,3]). KRd porównano także ze schematem Pd podawanym w 28-dniowych cyklach: w tym przypadku wyniki były istotne statystycznie na korzyść schematu KRd w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (ORR, HR = 4,88 [95% CrI: 1,46; 16]), natomiast nieznamiennie dla PFS + TTP (HR = 0,64 [95% CrI: 0,37; 1,12]). Należy podkreślić, że zestawienie to opierało się o dane dla Pd pochodzące z badania *MM-003* o znacząco odmiennej charakterystyce populacji (mediana liczby linii wcześniejszego leczenia równa 5, pacjenci w większości z opornością na lenalidomid) niż w próbie *ASPIRE*, co znacznie ogranicza jego wiarygodność.

Z kolei w przeglądzie systematycznych *Schmitz 2018* dowiedziono podobnej skuteczności KRd vs tak DVd, jak i Kd pod względem oceny PFS, odpowiednio HR = 1,10 (95% CrI: 0,70; 1,72) i HR = 0,85 (95% CrI: 0,56; 1,29). Natomiast odnotowano, że KRd charakteryzuje się wyższą efektywnością jeśli chodzi o przeżycie bez progresji choroby w porównaniu do Pd, HR = 0,57 (95% CrI: 0,39; 0,83).

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie KRd w populacji RRMM.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Maiese 2018</p> <p>Celem opracowania było porównanie różnych terapii w leczeniu chorych z MM, którzy otrzymali wcześniejszą terapię</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, EMBASE, Biosciences Information Service i Cochrane Library (data wyszukiwania: 1 września 2016 r.) oraz abstrakty od 2014 do 2016 r. z <i>American Society of Hematology</i>, <i>American Society of Clinical Oncology</i>, <i>European Hematology Association</i> <i>European Society for Medical Oncology</i>) oraz referencje przeglądów systematycznych i metaanaliz ▪ Podano kwerendy ▪ Nie zastosowano ograniczeń językowych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania włączone do oceny KRd: <i>ASPIRE</i> (<i>Stewart 2015</i>) ▪ Liczba włączonych prób ogółem: 27 	<p><u>PFS + TTP, KRd vs (HR [95% CrI]):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pd (4 mg): 0,52 (0,37; 0,71), IS ▪ Pd (4 mg, cykl 28-dniowy): 0,64 (0,37; 1,12), NS <p><u>ORR, KRd vs (OR [95% CrI]):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pd (4 mg): 4,65 (2,26; 9,3), IS ▪ Pd (4 mg, cykl 28-dniowy): 4,88 (1,46; 16), IS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykazano istotną przewagę KRd nad Pd w ramach oceny PFS + TTP i ORR, z wyjątkiem oceny PFS + TTP dla zestawienia KRd vs Pd podawanym w 28-dniowym cyklu

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oceniana populacja: chorzy z MM i wcześniejszego leczenia (np. RRMM) ▪ Oceniana interwencja: monoterapie lub skojarzenie zawierające bortezomib, karfilzomib, daratumumab, elotuzumab, filanesib, isatuksymab, iksazomib, lenalidomide, marizomib, oprozomib, panobinstat, pomalidomid, rikolinostat, talidomid i worinostat ▪ <u>Punkty końcowe</u>: PFS, TTP i odpowiedź na leczenie ▪ <u>Rodzaj badań</u>: próby RCT lub badania wydłużonej obserwacji z > 1 interwencją ▪ <u>AMSTAR 2</u>: niska wiarygodność 			
<p>Schmitz 2018</p> <p>Celem opracowania była zastosowanie prób nie-RCT jako łącznika w metaanalizie sieciowej oceniającej terapię w MM</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: nie podano informacji o konflikcie interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: <i>Celgene</i></p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przeszukane bazy danych</u>: MEDLINE, EMBASE i <i>Cochrane Library</i> (data wyszukiwania: luty 2017 r.) ▪ Podano kwerendy ▪ Poszukiwano tylko publikacji w języku angielskim ▪ Oceniana populacja: RRMM ▪ Oceniana interwencja: jakakolwiek interwencja stosowana w leczeniu RRMM ▪ <u>Punkty końcowe</u>: PFS, OS i TTP ▪ <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT i nie-RCT; wykluczano badania I fazy, próby uwzględniające pacjentów z mieszaną populacją oraz analizy w podgrupach do głównych badań 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania włączone do oceny KRd: <i>ASPIRE (Stewart 2015)</i> ▪ Liczba włączonych prób ogółem: 37 	<p><u>PFS, KRd vs (HR [95% CrI])</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dvd: 1,10 (0,70; 1,72), NS ▪ Kd: 0,85 (0,56; 1,29), NS ▪ Pd: 0,57 (0,39; 0,83), IS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie PFS między KRd a Dvd i Kd, ale wykazano je dla porównania vs Pd

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	▪ <u>AMSTAR 2</u> : niska wiarygodność			

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 18 lipca 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1074 trafienia: 151 w Pubmed, 772 w Embase i 151 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 226 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 848 pozycje, spośród których 809 wykluczono na tym etapie – 19 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 610 było doniesieniami konferencyjnymi, a 72 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 49 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 50 oceniało niewłaściwą interwencję, a 9 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 39 publikacji, spośród których 13 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 8 publikacji przedstawiało badania o nieprawidłowej metodyce, natomiast w 2 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany. 3 publikacje wykluczono z uwagi na prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nieopisywanych w raporcie. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych nie zidentyfikowano opublikowanych prób klinicznych, które bezpośrednio pozwalałyby na porównanie ze sobą skuteczności schematów leczenia KRd z wybranymi komparatorami, z wyjątkiem głównego komparatora jakim jest Rd.

W związku z powyższym, wykonano ocenę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w ramach metaanalizy sieciowej, wyniki tej oceny i dostępne podejścia przedstawiono w Rozdziale 5.

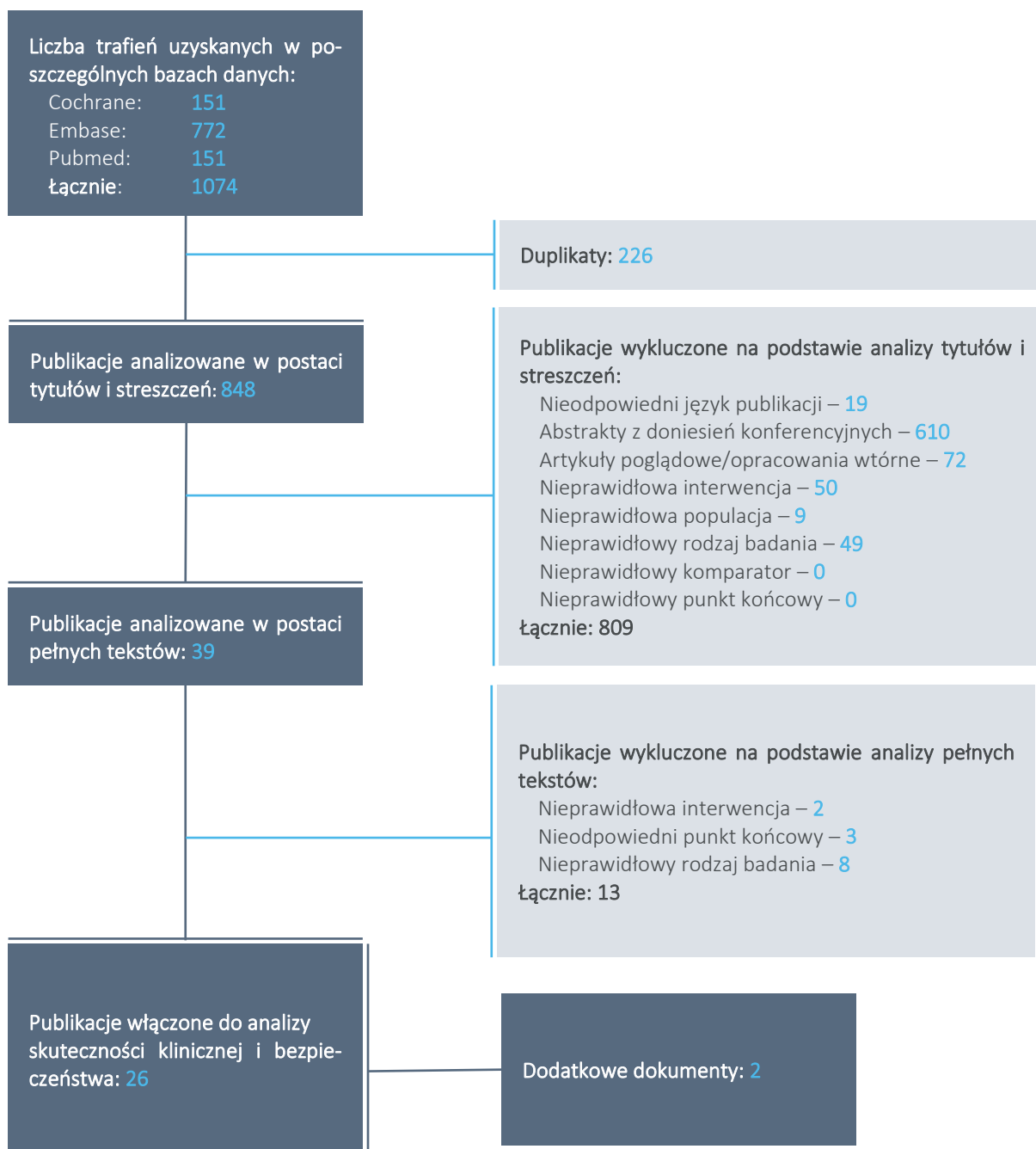
Wyniki tej analizy MAIC zostały również przytoczone następnie w dokumencie opublikowanym przez NICE, przedstawiającym ocenę schematu KRd (*NICE 2020*).

Do niniejszego raportu włączono zatem 2 dodatkowe wspomniane w akapicie wyżej dokumenty oraz 26 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- 11 publikacji opisujących badanie *ASPIRE*: *Stewart 2015, Siegel 2018, Hari 2017, Avet-Loiseau 2016, Chari 2018, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Dimopoulos 2018, Mateos 2018 i Facon 2020*;

-
- oraz 15 publikacji opisujących badania rzeczywistej praktyki klinicznej: *Byun 2020, Calafiore 2020, Chari 2020, Conticello 2019, Davies 2021, Duarte 2021, Kawaji-Kanayama 2022, Lee 2021, Martino 2022, Mele 2021, Onda 2022, Palmieri 2020, Rocchi 2021, Steinmetz 2020 i Wang 2013.*

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 18 lipca 2022 roku.

5 Ocena możliwości wykonania porównania pośredniego

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu leczenia obejmującego produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) z komparatorami wskazanymi w niniejszym raporcie u chorych z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w większości przypadków jest szczególnie utrudnione ze względu na brak badań bezpośrednio je zestawiających. Celem oceny możliwych do wykonania zestawień i tworzenia metaanaliz sieciowej dokonano przeglądu opublikowanych porównań pośrednich, w wyniku którego odnaleziono przegląd systematyczny *Cope 2020*. Opisano w nim problem możliwości wykonania porównania pośredniego oraz dostępne podejścia w przypadku terapii antyszpiczakowych. W poniższych rozdziałach skupiono się na ocenie skuteczności terapii KRd względem daratumumabu lub pomalidomidu z bortezomibem i deksametazonem (DVd lub PVd) oraz karfilzomibu lub pomalidomidu z deksametazonem (Kd lub Pd), natomiast nie uwzględniono danych dla lenalidomidu i deksametazonu (Rd) w związku z istniejącymi wynikami porównania *head-to-head*.

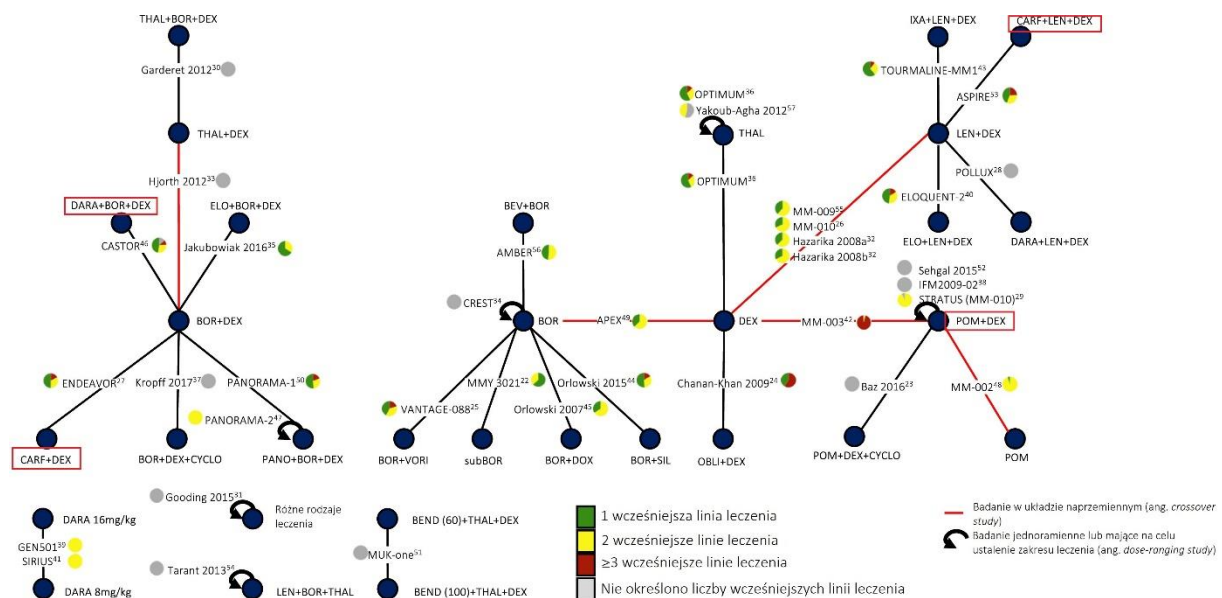
5.1 Opis przeglądu systematycznego *Cope 2020*

W ramach przeglądu systematycznego *Cope 2020* poszukiwano badań dotyczących leczenia farmakologicznego chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego prezentujących wyniki skuteczności w postaci przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) lub odpowiedzi na leczenie. Wyszukiwanie ograniczono do opracowań, których celem było wykonanie różnego rodzaju pośrednich porównań schematów leczenia, w przypadku których nie są dostępne dane z badań *head-to-head*. Z kolei wykluczano badania, w których jedynie poszukiwano i analizowano dane z badań pierwotnych czy oceniano skuteczność leczenia w przypadkach, w których istnieją dane z bezpośredniego porównania. Wyszukiwanie przeprowadzono 5 września 2017 roku w następujących bazach danych: EMBASE, Ovid MEDLINE oraz Cochrane Database of Systematic Reviews. Doniesień konferencyjnych w postaci plakatów poszukiwano także w bazie Ovid Northern Light (lata 2015-2017).

Zidentyfikowano 12 badań spełniających kryteria włączenia, zawartych w 6 publikacjach pełnotekstowych, 5 raportach HTA oraz na 2 plakatach konferencyjnych. Uwzględniono w nich 8 metaanaliz sieciowych oraz 5 porównań pośrednich skorygowanych o różnice w charakterystyce populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC). Obejmowały one łącznie 37 badań: 32 próby RCT, 2 badania jednoramienne, 2 badania obserwacyjne oraz 1 próbę nierandomizowaną. Wszystkie włączone w

ramach nich próby wraz z określeniem porównywanych schematów leczenia i charakterystyką wcześniejszego przebiegu terapii przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 2. Próby włączone w ramach badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym *Cope 2020* (zmodyfikowany).



BEND, bendamustyna; BEV, bewacyzumab; BOR, bortezomib; CARF, karfilzomib; CYCLO, cyklosporyna; DARA, daratumumab; DEX, deksametazon; DOX, doksorubicyna; ELO, elotuzumab; IXA, iksazomib; LEN, lenalidomid; OBLI, oblimersen; PANO, panobinostat; POM, pomalidomid; SIL, siltuksymab; subBOR, bortezomib w postaci podskórnej; THAL, talidomid; VORI, worinostat.

Dane pochodzące z badań pierwotnych porównujących różne schematy leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego **stworzyły dwie odrębne sieci**. Jedna z nich (prawa strona ryciny) jest skupiona wokół skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem (Rd) i obejmuje poza nim dodatkowo 16 terapii, w tym **karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem (KRd)** będącą przedmiotem niniejszego raportu oraz połączenie **pomalidomidu z deksametazonem (Pd)** stanowiące dla niej poszukiwany komparator. Natomiast centrum drugiej (lewa strona ryciny) stanowi skojarzenie bortezomibu z deksametazonem (Vd), dla którego istnieją wyniki porównania z 7 schematami, a wśród nich z **daratumumabem, bortezomibem i deksametazonem (DVd)** oraz **karfilzomibem i deksametazonem (Kd)**. Należy zaznaczyć, że nie znalazły się tam żadne dane dla jeszcze jednego potencjalnego komparatora z aktualnego polskiego programu lekowego – **pomalidomidu z bortezomibem i deksametazonem (PVd)**.

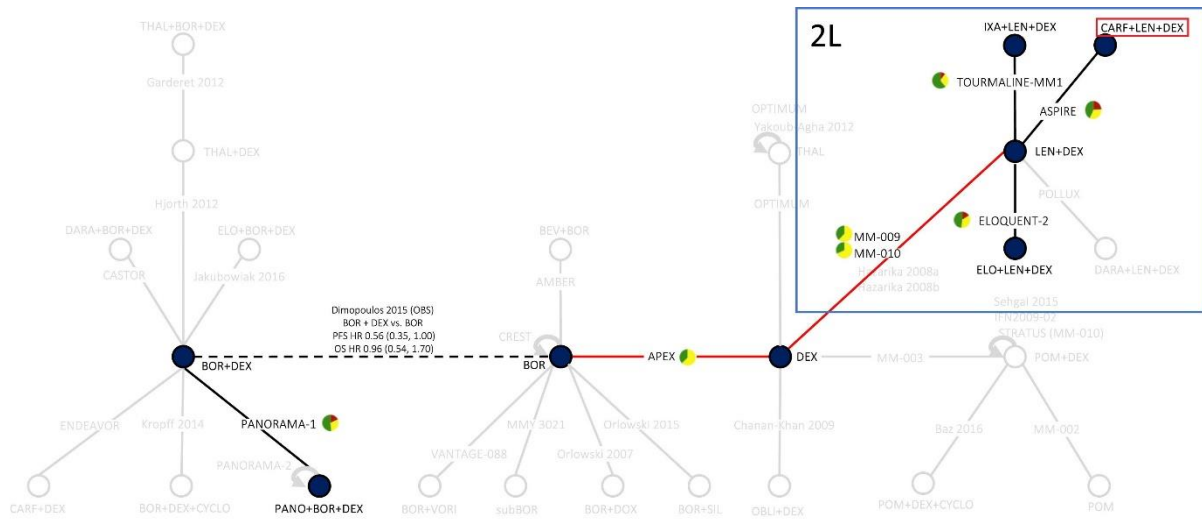
Autorzy wskazali, że na tym etapie **nie jest możliwe przeprowadzenie klasycznego porównania pośredniego pomiędzy schematami znajdującymi się w dwóch różnych sieciach**. Próba stworzenia rozległej wielowęzłowej metaanalizy sieciowej jest ograniczona przez znaczącą heterogenność poszczególnych badań w zakresie metodyki i populacji. Dodatkowo w przypadku porównań NMA konieczne jest

stosowanie różnych uproszczeń i założeń celem połączenia tych dwóch niezależnych sieci opartych na bortezomibie i lenalidomidzie. Alternatywnym podejściem jest wykonanie porównań MAIC, korygowanych charakterystykami wyjściowymi, wykorzystując wyniki niezależnych kohort z różnych badań, co pozwala częściowo znieść ograniczenia wynikające z heterogeniczności populacji.

W przeglądzie Cope 2020 jedynie w 5 badaniach przeprowadzono analizę typu MAIC (dokonano jej po uprzednim dopasowaniu – stosując od 4 do 11 zmiennych – populacji, a charakterystyki uwzględnione w modelach wybierano na podstawie opinii ekspertów lub aktualnej literatury medycznej. Obejmowały najczęściej dane dotyczące wcześniejszego leczenia (np. liczba linii leczenia, stosowane leki, oporność na leki) i dane kliniczne pacjentów (np. wiek, stan sprawności ECOG lub ISS). **Co najistotniejsze, niestety żadne z tych porównań nie dotyczyło leczenia skojarzeniem KRd** (Majer 2017: PanoVd vs Rd; Durand 2015: PanoVd vs Rd; van Sanden 2016: DARA vs Pd; Fayter 2017: Pd vs PanoVd vs BTd; Edwards 2018: DARA vs PanoVd vs Pd).

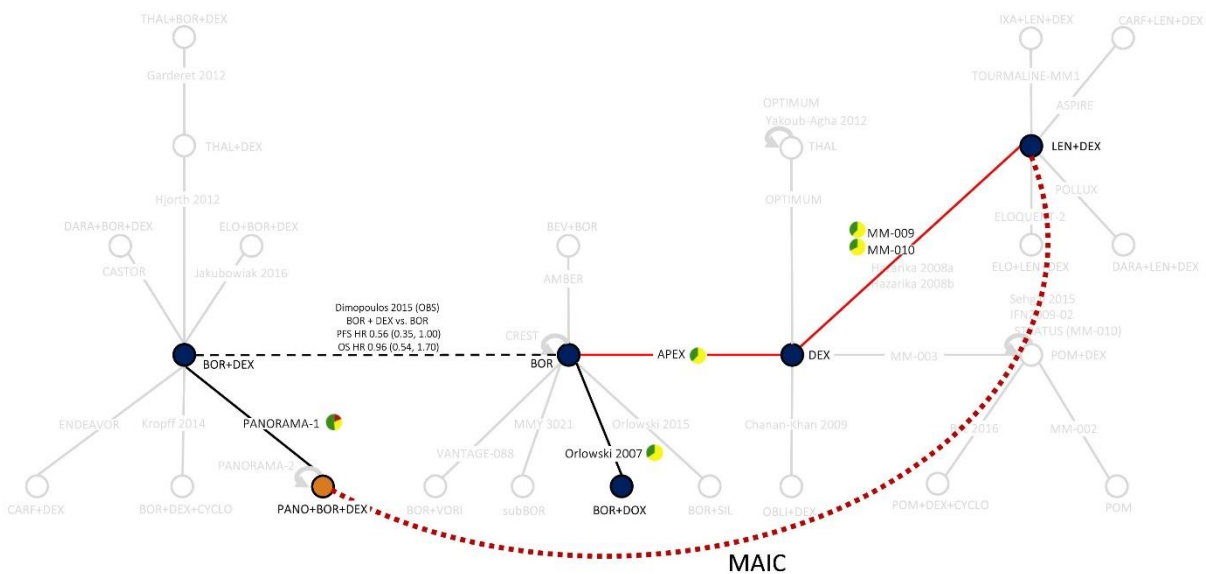
Z kolei w opisanych metaanalizach sieciowych (NMA) przyjęto trzy różne sposoby połączenia dwóch odrębnych sieci, które umożliwiły wykonanie porównania pośredniego pomiędzy zawartymi w nich schematami leczenia. W dwóch publikacjach wykorzystano dane pochodzące z badania obserwacyjnego *Dimopoulos 2015* oceniającego skuteczność terapii bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) względem bortezomibu w monoterapii (*Ollendorf 2016, Durand 2015*). Jego wyniki, choć nieistotne statystycznie, mogły sugerować przewagę schematu Vd, PFS HR = 0,56 (95% CI: 0,35; 1,00), OS HR = 0,96 (95% CI: 0,54; 1,70). Dodatkowo w pracy *Durand 2015* uwzględniono analizę typu MAIC, ale porównującą panobinostat + bortezomib + deksametazon vs lenalidomid vs deksametazon. Sieć przedstawiona w publikacji *Ollendorf 2016* zawierała jedynie ocenianą w niniejszym raporcie terapię karfilzomibem z lenalidomidem i deksametazonem (porównanie KRd vs Rd z badania *ASPIRE*), natomiast w żadnej z nich nie uwzględniono poszukiwanych komparatorów. Poniżej na wykresach przedstawiono sieci opisane w powyższych badaniach.

Wykres 3. Sieć schematów leczenia uwzględnionych w publikacji *Ollendorf 2016* (zmodyfikowany).



BEV, bewacyzumab; BOR, bortezomib; CARF, karfilzomib; CYCLO, cyklosporyna; DARA, daratumumab; DEX, deksametazon; DOX, dokсоруби- cyna; ELO, elotuzumab; HR, hazard względny; IXA, iksazomib; LEN, lenalidomid; OBLI, oblimersen; OBS, badanie obserwacyjne; OS, przeżycie całkowite; PANO, panobinostat; PFS, przeżycie wolne od progresji choroby; POM, pomalidomid; SIL, siltuksymab; subBOR, bortezomib w postaci podskórnej; THAL, talidomid; VORI, worinostat.

Wykres 4. Sieć schematów leczenia uwzględnionych w publikacji *Durand 2015* (zmodyfikowany).



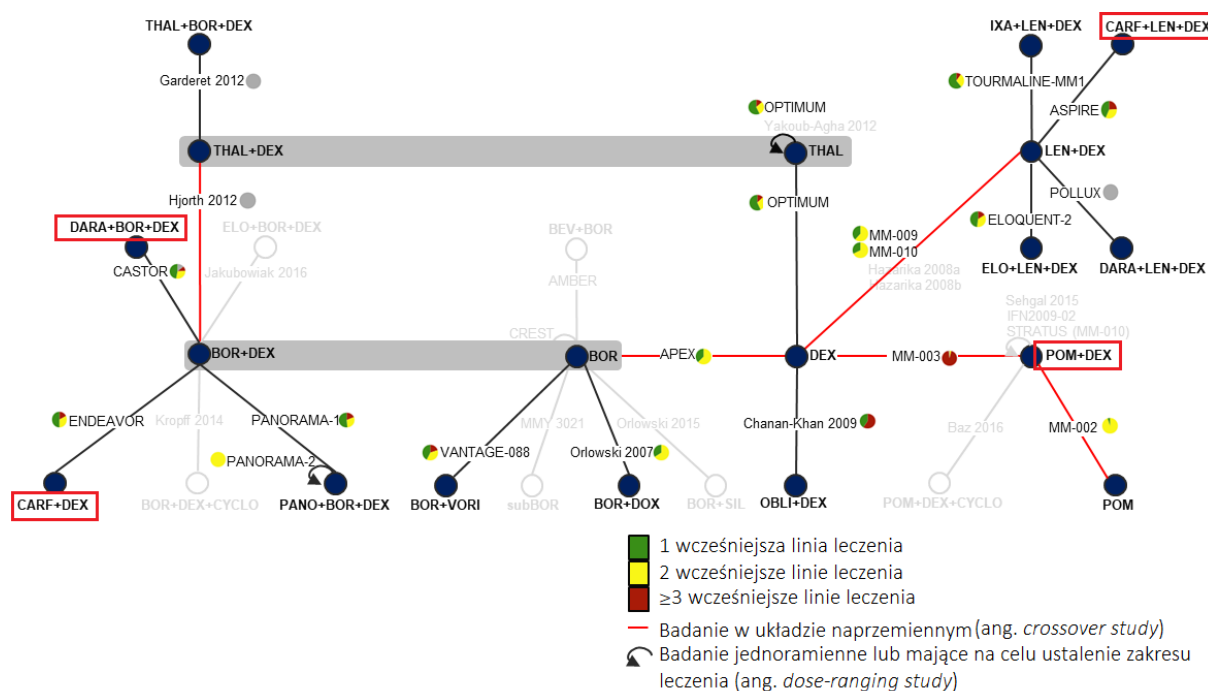
BEV, bewacyzumab; BOR, bortezomib; CARF, karfilzomib; CYCLO, cyklosporyna; DARA, daratumumab; DEX, deksametazon; DOX, dokсоруби- cyna; ELO, elotuzumab; HR, hazard względny; IXA, iksazomib; LEN, lenalidomid; MAIC, porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji; OBLI, oblimersen; OBS, badanie obserwacyjne; OS, przeżycie całkowite; PANO, panobinostat; PFS, przeżycie wolne od progresji choroby; POM, pomalidomid; SIL, siltuksymab; subBOR, bortezomib w postaci podskórnej; THAL, talidomid; VORI, worinostat.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

W dwóch publikacjach przyjęto założenie o równoważnej skuteczności niektórych schematów leczenia (Botta 2017, van Beurden-Tan 2017). W badaniu van Beurden-Tan 2017 dotyczyło ono bortezomibu w monoterapii i w skojarzeniu z deksametazonem (względna skuteczność V vs d równa Vd vs d) oraz analogicznie dla talidomidu. Dodatkowo połączono wyniki dla różnych dróg podaży bortezomibu (dożylna i podskórna) oraz różnych dawek talidomidu (100, 200 i 400 mg). Natomiast w pracy Botta 2017 w ramach sieci połączono znacznie szerzej wyniki dla całych klas lub skojarzeń klas leków: inhibitorów proteasomu z lekami immunomodulującymi, immunomodulatorów, bortezomibu z przeciwciałami monoklonalnymi, bortezomibu z deksametazonem i w monoterapii, bortezomibu z inhibitorami deacetyazy histonów, leków immunomodulujących z przeciwciałami monoklonalnymi oraz w ramach kategorii „bortezomib + inne”. W obu zawarto wyniki dotyczące porównania terapii KRd z poszukiwanymi komparatorami: Kd w publikacji Botta 2017 oraz DVd, Kd i Pd w badaniu van Beurden-Tan 2017. Poniżej na wykresach przedstawiono sieci opisane w powyższych badaniach.

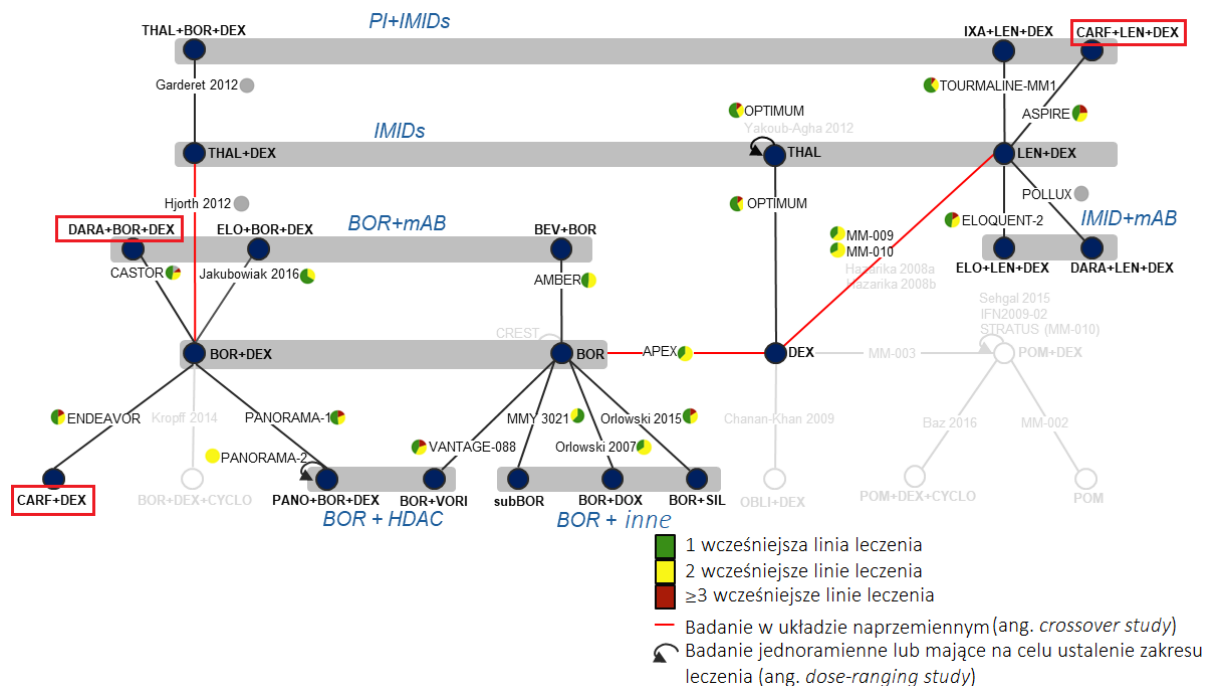
Wykres 5. Sieć schematów leczenia uwzględnionych w publikacji van Beurden-Tan 2017 (zmodyfikowany).



BEV, bewacyzumab; BOR, bortezomib; CARF, karfilzomib; CYCLO, cyklosporyna; DARA, daratumumab; DEX, deksametazon; DOX, doksorubicyna; ELO, elotuzumab; IXA, icksazomib; LEN, lenalidomid; OBLI, oblimersen; PANO, panobinostat; POM, pomalidomid; SIL, siltuksymab; sub-BOR, bortezomib w postaci podskórnej; THAL, talidomid; VORI, worinostat.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wykres 6. Sieć schematów leczenia uwzględnionych w publikacji *Botta 2017* (zmodyfikowany).

BEV, bewacyzumab; BOR, bortezomib; CARF, karfilzomib; CYCLO, cyklosporyna; DARA, daratumumab; DEX, deksametazon; DOX, doksorubicyna; ELO, elotuzumab; HDAC, inhibitory deacetylazy histonów; IXA, iksazomib; IMiDs, leki immunomodulujące; LEN, lenalidomid; mAB, przeciwciała monoklonalne; OBLI, oblimersen; PANO, panobinostat; PI, inhibitory proteasomu; POM, pomalidomid; SIL, siltuksymab; subBOR, bortezomib w postaci podskórnej; THAL, talidomid; VORI, worinostat.

Natomiast w przypadku 5 metaanaliz sieciowych wykonano porównania wyłącznie w obrębie danych sieci (*Dranitsaris 2014, Gala 2016, Hoyle 2008, Maguire 2016, Maiese 2018*). Spośród nich wyłącznie w pracy *Maiese 2018* zawarto wyniki dla porównania terapii KRd z poszukiwanym komparatorem (Pd).

Co ważne w kontekście ewentualnego porównania pośredniego ze schematem Pd, do próby *MM-003*, w której zestawiono Pd z deksametazonem w dużej dawce, włączano pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytozym poddanych co najmniej 2 wcześniejszym liniom leczenia zawierającym bortezomib i/lub lenalidomid (*Miguel 2013*). Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia w obu ramionach badania była równa 5, a 95% chorych było opornych na lenalidomid. Przytoczone dane świadczą o znaczących różnicach w charakterystyce populacji pomiędzy próbami *MM-003* i *ASPIRE*, które zasadniczo ograniczają wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego metodą Buchera lub NMA pomiędzy terapiami KRd oraz Pd z wykorzystaniem wyników tych badań.

Szczegółowy opis metodyki powyższych NMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozymu, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 7. Charakterystyka metaanaliz sieciowych włączonych w ramach przeglądu systematycznego *Cope 2020*.

Nazwa badania	Liczba włączonych badań	Model	Analiza niespójności (ang. <i>inconsistency evaluated</i>)	Analiza OS	Uwzględnienie w analizie zmiany ramienia badania	Analiza PFS, TTP lub połączona	Zastosowanie TV lub PH	Analiza odpowiedzi na leczenie	Analiza AEs	Analiza wrażliwości
NMA uwzględniające porównanie terapii KRd z poszukiwanymi komparatorami										
<i>Botta 2017</i>	19	FE, RE	Tak	HR	Nie	PFS	PH	ORR, CRR	Porównanie najczęstszych AEs 3-4 stopnia	Nie
<i>Maiese 2018</i>	27	FE	Nie	Nie	Nie	PFS, TTP	PH	Tak	Nie	Nie
<i>van Beurden-Tan 2017</i>	17	FE	Tak	Nie	Nie	PFS, TTP	PH	Nie	Nie	Nie
Pozostałe NMA										
<i>Dranitsaris 2014</i>	3	FE	nd.	HR	Nie	PFS, TTP	PH	ORR	Nie	Nie
<i>Durand 2015</i>	5	FE	bd.	HR	Nie	PFS, TTP	PH	CR/nCR	Nie	Tak
<i>Gala 2016</i>	2	nd.	nd.	–	Nie	PFS, TTP	PH	sCR + CR, VGPR, ORR, DoR	Śmiertelność, neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia (≥ 3 stopnia)	Nie
<i>Hoyle 2008</i>	3	FE	nd.	HR	Nie	TTP	PH	Nie	Nie	Nie
<i>Maguire 2016</i>	19	FE	Nie	Nie	Nie	Połączona	bd.	Nie	Nie	Nie
<i>Ollendorf 2016</i>	9	FE	nd.	HR	Tak	Połączona	Oba	Nie	Nie	Tak (stratyfikacja ze względu na wcześniejsze linie leczenia, HR zależne od czasu)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

AEs, zdarzenia niepożądane; bd., brak danych; CRR, odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie; DoR, długość odpowiedzi na leczenie; FE (ang. *fixed effect*), model efektów stałych; HR, hazard względny; nCR, brak całkowitej odpowiedzi na leczenie; nd., nie dotyczy; ORR, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie; OS, przeżycie całkowite; PFS, przeżycie wolne od progresji choroby; PH, hazard proporcjonalny; RE (ang. *random effect*), model efektów zmiennych; sCR, rygorystyczna całkowita odpowiedź na leczenie; TTP, czas do progresji choroby; TV, model zmienny w czasie; VGPR, bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Należy zauważyć, że wśród omawianych metaanaliz sieciowych włączonych w ramach przeglądu systematycznego *Cope 2020*, w 3 zidentyfikowano wyniki dotyczące porównania skuteczności terapii karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) względem poszukiwanych komparatorów: daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd), karfilzomib + deksametazon (Kd) oraz pomalidomid + deksametazon (Pd) (*Botta 2017, Maiese 2018, van Beurden-Tan 2017*). We wszystkich dane o schemacie KRd pochodziły z uwzględnionego w niniejszym raporcie badania *ASPIRE* (publikacja *Stewart 2015*). **Co ważne jednak, poza publikacją *Maiese 2018* (KRd vs Pd), wyniki w tych metaanalizach zostały przedstawione w postaci zestawienia wyników, a nie wyników porównawczych KRd vs poszczególne komparatory.** Tym samym potwierdzono brak możliwości wykonania wiarygodnych porównań z uwzględnionymi w niniejszej analizie komparatorami.

KRd vs DVd

Wyniki zestawienia leczenia KRd z DVd przedstawiono jedynie w meta-analizie sieciowej *van Beurden-Tan 2017*. Porównano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) uwzględnionych schematów, a punktem odniesienia była monoterapia deksametazonem (HR = 1). Wartości dla obu terapii były bardzo podobne, odpowiednio HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32) i 0,27 (95% CI: 0,18; 0,38).

KRd vs Kd

Dane dotyczące porównania KRd vs Kd odnaleziono w dwóch publikacjach (*Botta 2017, van Beurden-Tan 2017*). Podobnie jak wyżej, w pracy *van Beurden-Tan 2017* oceniono PFS różnych schematów leczenia chorych z RRMM, odniesiono je do leczenia deksametazonem. Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem charakteryzował się korzystniejszą wartością HR niż karfilzomib jedynie z deksametazonem, jednak ich przedziały ufności częściowo się pokrywały, HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32) oraz 0,36 (95% CI: 0,26; 0,48). Z kolei w badaniu *Botta 2017* wyniki przedstawiono w postaci wartości rankingu SUCRA. Terapia KRd cechowała się przewagą nad Kd w zakresie przeżycia całkowitego (OS) (0,662 vs 0,505), całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR) (0,691 vs 0,602), odsetka całkowitej odpowiedzi na leczenie (CRR) (0,635 vs 0,61), bezpieczeństwa (0,607 vs 0,365) oraz średniego wyniku (0,6334 vs 0,5514), natomiast w przypadku PFS lepsze okazało się leczenie Kd (0,572 vs 0,675).

KRd vs Pd

W dwóch publikacjach zestawiono terapię KRd i Pd (*Maiese 2018, van Beurden-Tan 2017*). W badaniu *van Beurden-Tan 2017* leczenie karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem zapewniało korzystniejsze przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) niż pomalidomid

z deksametazonem, odpowiednio HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32) vs 0,48 (95% CI: 0,39; 0,6), a wyniki odniesiono do deksametazonu w monoterapii (HR = 1). Natomiast wyniki NMA *Maiese 2018* wskazywały na przewagę terapii KRd względem Pd w zakresie PFS + TTP (HR = 0,52 [95% CrI: 0,37; 0,71]) oraz ORR (OR = 4,65 [95% CrI: 2,26; 9,3]). KRd porównano także ze schematem Pd podawanym w 28-dniowych cyklach: w tym przypadku wyniki były istotne statystycznie dla odpowiedzi na leczenie (ORR, HR = 4,88 [95% CrI: 1,46; 16]), natomiast nie dla PFS + TTP (HR = 0,64 [95% CrI: 0,37; 1,12]). Należy podkreślić, że zestawienie to opierało się o dane pochodzące z badania *MM-003* o znacząco odmiennej charakterystyce populacji (mediana liczny linii wcześniejszego leczenia równa 5, pacjenci w większości z opornością na lenalidomid) niż w próbie *ASPIRE*, co ogranicza jego wiarygodność.

Szczegółowe wyniki wybrane dla terapii KRd oraz poszukiwanych komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki dotyczące terapii KRd oraz poszukiwanych komparatorów przedstawione w badaniach włączonych w ramach przeglądu *Cope 2020*.

Punkt końcowy	Daratumumab + bortezomib + deksametazon (Dvd)	Karfilzomib + deksametazon (Kd)	Pomalidmid + deksametazon (Pd)
Przeżycie całkowite	–	<u>Botta 2017 (SUCRA):</u> ▪ KRd: 0,662 ▪ Kd: 0,505	–
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) lub czas do progresji choroby (TTP)	<u>van Beurden-Tan 2017, porównanie PFS względem deksametazonu (HR = 1) (HR [95% CI]):</u> ▪ KRd: 0,24 (0,18; 0,32) ▪ Dvd: 0,27 (0,18; 0,38)	<u>Botta 2017 (SUCRA):</u> ▪ KRd: 0,572 ▪ Kd: 0,675 <u>van Beurden-Tan 2017, porównanie PFS względem deksametazonu (HR = 1) (HR [95% CI]):</u> ▪ KRd: 0,24 (0,18; 0,32) ▪ Kd: 0,36 (0,26; 0,48)	<u>van Beurden-Tan 2017, porównanie PFS względem deksametazonu (HR = 1) (HR [CrI 95%]):</u> ▪ KRd: 0,24 (0,18; 0,32) ▪ Pd: 0,48 (0,39; 0,6) <u>Maiese 2018, PFS + TTP, KRd vs (HR [CrI 95%]):</u> ▪ Pd (4 mg): 0,52 (0,37; 0,71) ▪ Pd (4 mg, cykl 28-dniowy): 0,64 (0,37; 1,12)
Odpowiedź na leczenie	–	<u>Botta 2017 (SUCRA):</u> ▪ ORR: ○ KRd: 0,691 ○ Kd: 0,602 ▪ CR: ○ KRd: 0,635 ○ Kd: 0,61	<u>Maiese 2018, ORR, KRd vs (OR [CrI 95%]):</u> ▪ Pd (4 mg): 4,65 (2,26; 9,3) ▪ Pd (4 mg, cykl 28-dniowy): 4,88 (1,46; 16)
Bezpieczeństwo	–	<u>Botta 2017 (SUCRA):</u> ▪ KRd: 0,607 ▪ Kd: 0,365	–
Średni wynik	–	<u>Botta 2017 (SUCRA):</u> ▪ KRd: 0,6334 ▪ Kd: 0,5514	–

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

5.2 Aktualizacja wyszukiwania

Przegląd systematyczny w ramach opracowania *Cope 2020* został przeprowadzony 5 września 2017 roku. Na potrzeby niniejszego raportu zdecydowano o wykonaniu aktualizacji wyszukiwania zgodnie z przyjętymi przez autorów kryteriami, głównie ograniczając je jednak do publikacji przedstawiających wyniki porównania terapii karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem (KRd) z poszukiwanymi komparatorami.

Zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 9. Kryteria PICOS przyjęte w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego *Cope 2020*.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci bez szpiczaka mnogiego pacjenci z szpiczakiem mnogim poddani 1. linii leczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd) w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis 	<ul style="list-style-type: none"> karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd) w dawkowaniu niezgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis inne schematy skojarzone z udziałem karfilzomibu
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> daratumumab + bortezomib + deksametazon (schemat DVd) karfilzomib + deksametazon (schemat Kd) pomalidomid + deksametazon (schemat Pd) pomalidomid + bortezomib + deksametazon (schemat PVd) 	<ul style="list-style-type: none"> komparatory inne niż wskazane
Punkty końcowe (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) odpowiedź na leczenie 	<ul style="list-style-type: none"> badania nieprzedstawiające wyników dla co najmniej jednego z poszukiwanych punktów końcowych
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badania, w ramach których dokonano syntezy wyników innych prób, porównujące schematy leczenia, dla których nie istnieją dane z porównania bezpośredniego, w tym m. in.: <ul style="list-style-type: none"> – meta-analizy sieciowe (ang. <i>network meta-analyses</i>) – porównania pośrednie (ang. <i>indirect treatment comparisons</i>) – porównania wielokrotne (ang. <i>multiple treatment comparisons</i>) – porównania mieszane (ang. <i>mixed treatment comparisons</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> badania, w ramach których porównywano dane z badań pierwotnych i oceniano wyniki leczenia w przypadku schematów, dla których istnieją dane z porównań bezpośrednich badania, w ramach których wyłącznie poszukiwano i analizowano wyniki z badań pierwotnych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> – porównania pośrednie po dopasowaniu charakterystyki populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>) – porównania symulowane (ang. <i>simulated treatment comparisons</i>) – porównania z ważeniem wyników metodą <i>propensity score</i> – regresja wyników (ang. <i>outcome regression</i>) 	
	<ul style="list-style-type: none"> • poszukiwano publikacji pełnotekstowych oraz abstraktów doniesień konferencyjnych pod warunkiem, że do streszczenia dostępny był także poster konferencyjny 	
Język	<ul style="list-style-type: none"> • polski • angielski 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w języku innym niż polski lub angielski

W wyniku wykonanego 13 lipca 2022 roku wyszukiwania w 2 bazach danych uzyskano łącznie 1065 trażeń: 1060 w EMBASE/PubMed oraz 5 w Cochrane (w tym 103 duplikaty). Analiza tytułów i streszczeń objęła 962 pozycje, spośród których 923 wykluczono na tym etapie – 425 było doniesieniami konferencyjnymi, a 117 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 98 rekordach prezentowano wyniki badań o nieodpowiedniej metodyce, 115 oceniało niewłaściwą interwencję, 68 nieprawidłową populację, natomiast w 100 przedstawiono wyniki dla nieodpowiednich punktów końcowych.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 39 publikacji, spośród których 35 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 1 publikacja przedstawiała badanie o nieprawidłowej metodyce, w 18 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, natomiast w 1 były oceniane nieodpowiednie komparatory. 15 publikacji wykluczono z uwagi prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie. Do raportu włączono 4 publikacje zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania: *Luo 2018*, *Rücker 2021*, *Schmitz 2018* oraz *van Beurden-Tan 2022*. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

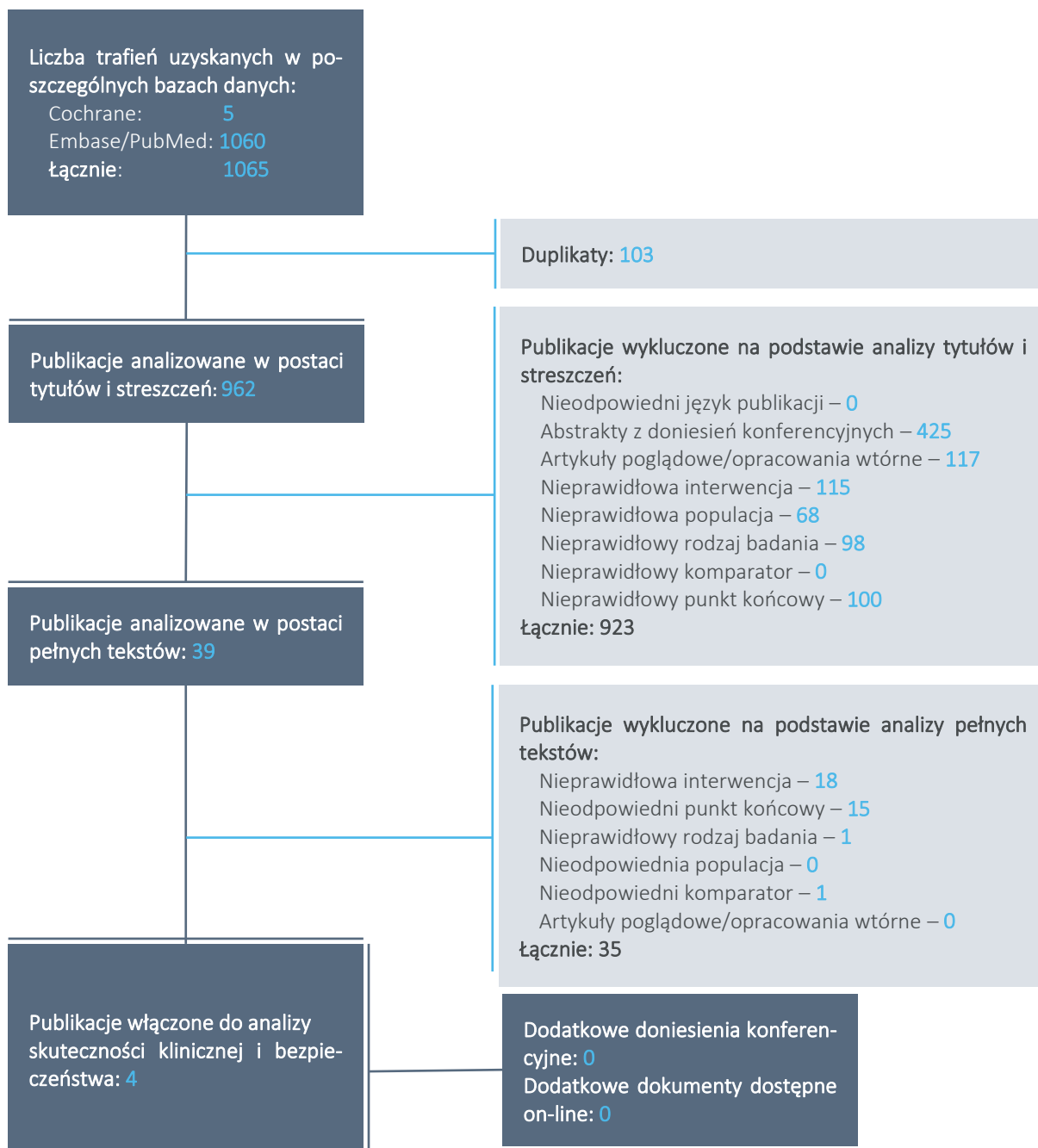
Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne przedstawione podczas następujących wydarzeń:

- European Hematology Association (EHA) Congress: lata 2017-2022;
- International Myeloma Workshop (IMW): lata 2017, 2019 i 2021;
- Academy of Managed Care Pharmacy Annual Meeting (AMCP): lata 2017-2022;
- American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting: lata 2017-2021;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting: lata 2017-2022;

-
- European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress: lata 2017-2021;
 - Society of Hematologic Oncology (SOHO) Annual Meeting: lata 2017-2021.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Wykres 7. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego *Cope 2020*.

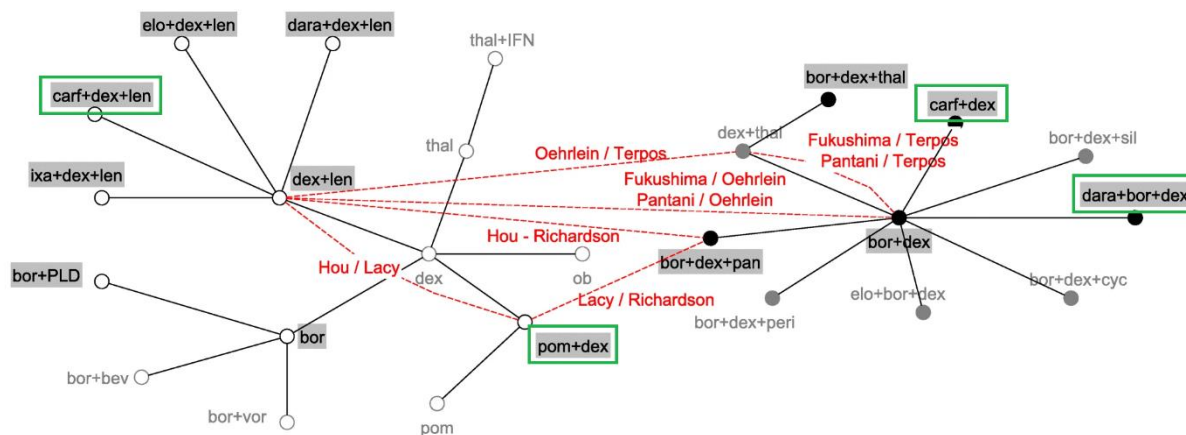


Ogółem celem uwzględnionych metaanaliz sieciowych było porównanie skuteczności dostępnego leczenia w populacji chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka mnogiego. Wszystkie, poza *Rücker*

2021 w ramach której podjęto się reanalizy danych zawartych w pracy *van Beurden-Tan 2017*, były poprzedzone wykonaniem przeglądu systematycznego.

W związku ze stwierdzeniem, że dane z odnalezionych prób tworzą dwie odrębne sieci, autorzy wykorzystali różne metody, aby połączyć dostępne wyniki. W publikacjach *Luo 2018* i *van Beurden-Tan 2022* założono równoważność stosowania bortezomibu lub talidomidu w monoterapii i w skojarzeniu z deksametazonem. Dodatkowo *van Beurden-Tan i wsp. 2022* przyjęli, że różne drogi podażu bortezomibu (dożylna i podskórna) oraz różne dawki talidomidu (100, 200 i 400 mg) nie mają wpływu na skuteczność leczenia. Z kolei w pracy *Schmitz 2018* sieć złożoną z prób RCT uzupełniono o badania obserwacyjne. Dodane badania jednoramienne zostały wcześniej dopasowane pod względem istotnych zmiennych wskazanych przez eksperta w dziedzinie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, które obejmowały: stan pacjenta (ang. *frailty*) będącą wypadkową wieku, wskaźnika współchorobowości Charlsona (ang. *Charlson's comorbidity score*) oraz wskaźnika codziennej aktywności (ang. *activity daily score*), a także profil ryzyka genetycznego, wcześniejsze leczenie, wyjściowe stadium choroby oraz płeć. W związku z brakiem dostępności części danych w odnalezionych badaniach ostatecznie uwzględnione czynniki to wiek, liczba wcześniejszych linii leczenia, wyjściowe stadium choroby oraz płeć. Na tej podstawie wybrano badania odpowiednio podobne pod względem charakterystyki populacji i włączono je do sieci. Natomiast w publikacji *Rücker 2021* nie przeprowadzono przeglądu systematycznego, a wykorzystano dane z prób RCT odnalezionych w ramach wspomnianej wcześniej pracy *Schmitz 2018* i zastosowano odmienne podejście. Przedstawiony model *component network meta-analysis* zakładał, że skuteczność każdego leczenia skojarzonego jest sumą skuteczności jego składowych i na tej podstawie można porównać schematy leczenia znajdujące się w odrębnych sieciach. Poniżej na wykresie przedstawiono dwie sieci schematów leczenia ocenionych w ramach badania *Schmitz 2018* wraz z naniesionymi połączeniami poprzez badania obserwacyjne pomiędzy nimi.

Wykres 8. Sieć schematów leczenia uwzględnionych w publikacji Schmitz 2018 (zmodyfikowany).



Szczegółowy opis metodyki włączonych meta-analiz sieciowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 10. Charakterystyka metaanaliz sieciowych włączonych w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego *Cope 2020*.

Nazwa badania	Liczba włączonych badań	Model	Analiza niespójności (ang. <i>inconsistency evaluated</i>)	Analiza OS	Uwzględnienie w analizie zmiany ramienia badania	Analiza PFS, TTP lub połączona	Zastosowanie TV lub PH	Analiza odpowiedzi na leczenie	Analiza AEs	Analiza wrażliwości
<i>Luo 2018</i>	24	FE	Nie	HR	Nie	PFS, TTP	bd.	nRR	Nie	Nie
<i>Rücker 2021</i>	25	RE	Tak	Nie	Nie	PFS	bd.	Nie	Nie	Nie
<i>Schmitz 2018</i>	30	FE	Nie	Nie	Nie	PFS (TTP w przypadku braków wyników dla PFS)	bd.	Nie	Nie	Nie
<i>van Beurden-Tan 2022</i>	17	bd.	Nie	Nie	Nie	Nie	bd.	CR, OR	Nie	Tak

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Podobnie jak w publikacjach włączonych w ramach przeglądu systematycznego *Cope 2020*, także i w nich jedyne wyniki dotyczące terapii KRd pochodziły z badania *ASPIRE* (publikacja *Stewart 2015*). Poza komparatorami DVd, Kd i Pd w jednej uwzględniono także PVd (*van Beurden-Tan 2022*). Co istotne jednak, poza publikacją *Schmitz 2018*, wyniki w tych metaanalizach zostały przedstawione w postaci zestawienia wyników, a nie wyników porównawczych KRd vs poszczególne komparatory. Tym samym potwierdzono brak możliwości wykonania wiarygodnych porównań z uwzględnionymi w niniejszej analizie komparatorami.

KRd vs DVd

Wyniki porównania KRd vs DVd przedstawiono we wszystkich czterech publikacjach (*Luo 2018*, *Rücker 2021*, *Schmitz 2018*, *van Beurden-Tan 2022*). W badaniu *Luo 2018*, w którym różne schematy leczenia zestawiono z deksametazonem, karfilzomib z lenalidomidem deksametazonem charakteryzował się przewagą, choć nieistotną statystycznie, nad daratumumabem z bortezomibem i deksametazonem w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz odsetka braku odpowiedzi na leczenie (nRR). Zarówno w pracy *Rücker 2021*, jak i *Schmitz 2018* oba skojarzenia cechowały się podobną skutecznością pod względem PFS. W badaniu *van Beurden-Tan 2022* oceniona odpowiedź na leczenie (CRR, ORR) była wyższa w przypadku terapii KRd, jednakże podane 95% przedziały wiarygodności częściowo się pokrywały.

KRd z Kd

W przypadku porównania KRd z Kd schematy te charakteryzowały się podobną efektywnością, z wyjątkiem mniejszego odsetka pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie KRd, HR = 0,054 (95% CrI: 0,033; 0,088) vs 0,18 (95% CrI: 0,11; 0,28), względem deksametazonu (HR = 1) (*Luo 2018*).

KRd vs Pd

Terapia karfilzomib + lenalidomid + deksametazon okazała się także skuteczniejsza od pomalidomidu z deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (*Luo 2018*, *Schmitz 2018*), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (*van Beurden-Tan 2022*) oraz cechowała się mniejszym odsetkiem pacjentów nieodpowiadających na leczenie (*Luo 2018*).

KRd z PVd

Natomiast zestawienie KRd z PVd, przedstawione jedynie w publikacji *van Beurden-Tan 2022* wskazywało na porównywalną skuteczność leczenia w zakresie całkowitej i obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CRR i ORR). Należy zaznaczyć, że podobnie jak w przypadku wspomnianej we wcześniejszym rozdziale

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

próbie *MM-003* i potencjalnym porównaniu ze schematem Pd, znaczący odsetek pacjentów w badaniu *OPTIMISMM* (Pvd vs Vd, 1-3 wcześniejsze linie leczenia), cechował się opornością na lenalidomid (70%), co utrudniałoby wykonanie porównania pośredniego z tym schematem (*Richardson 2019*).

Szczegółowe wyniki poszczególnych badań dotyczące skuteczności terapii KRd i poszukiwanych komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Wyniki dotyczące terapii KRd oraz poszukiwanych komparatorów przedstawione w badaniach włączonych w ramach aktualizacji przeglądu *Cope 2020*

Punkt końcowy	Pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd)	Daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)	Karfilzomib + deksametazon (Kd)	Pomalidomid + deksametazon (Pd)
Przeżycie całkowite (OS)	–	<u>Luo 2018, porównanie względem deksametazonu (HR = 1) (HR [95% CrI] – SU-CRA):</u> ▪ KRd: 0,56 (0,42; 0,76) – 0,697 ▪ DVd: 0,66 (0,38; 1,10) – 0,539	<u>Luo 2018, porównanie względem deksametazonu (HR = 1) (HR [95% CrI] – SU-CRA):</u> ▪ KRd: 0,56 (0,42; 0,76) – 0,697 ▪ Kd: 0,67 (0,46; 0,98) – 0,527	<u>Luo 2018, porównanie względem deksametazonu (HR = 1) (HR [95% CrI] – SU-CRA):</u> ▪ KRd: 0,56 (0,42; 0,76) – 0,697 ▪ Pd: 0,52 (0,39; 0,69) – 0,771
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	–	<u>Luo 2018, porównanie względem deksametazonu (HR = 1) (HR [95% CrI] – SU-CRA):</u> ▪ KRd: 0,26 (0,19; 0,34) – 0,887 ▪ DVd: 0,31 (0,18; 0,52) – 0,812 <u>Rücker 2021, porównanie względem talidomidu z interferonem (HR = 1) (HR [95% CrI]):</u> ▪ DVd: 0,06 (0,02; 0,22) ▪ KRd: 0,07 (0,02; 0,21) <u>Schmitz 2018:</u> ▪ KRd vs DVd: HR = 1,10 (95% CrI: 0,70; 1,72) ¹ ▪ Ranking SUCRA ² : ○ KRd (ok. 0,88) ○ DVd (ok. 0,91)	<u>Luo 2018, porównanie względem deksametazonu (HR = 1) (HR [95% CrI] – SU-CRA):</u> ▪ KRd: 0,26 (0,19; 0,34) – 0,887 ▪ Kd: 0,41 (0,26; 0,67) – 0,638 <u>Rücker 2021, porównanie względem talidomidu z interferonem (HR = 1) (HR [95% CrI]):</u> ▪ KRd: 0,07 (0,02; 0,21) ▪ Kd: 0,08 (0,02; 0,28) <u>Schmitz 2018:</u> ▪ KRd vs Kd: HR = 0,85 (95% CrI: 0,56; 1,29) ▪ Ranking SUCRA ² : ○ KRd (ok. 0,88) ○ Kd (ok. 0,79)	<u>Luo 2018, porównanie względem deksametazonu (HR = 1) (HR [95% CrI] – SU-CRA):</u> ▪ KRd: 0,26 (0,19; 0,34) – 0,887 ▪ Pd: 0,48 (0,39; 0,59) – 0,512 <u>Rücker 2021, porównanie względem talidomidu z interferonem (HR = 1) (HR [95% CrI]):</u> ▪ KRd: 0,07 (0,02; 0,21) ▪ Pd: 0,11 (0,03; 0,35) <u>Schmitz 2018:</u> ▪ KRd vs Pd: HR = 0,57 (95% CrI: 0,39; 0,83) ▪ Ranking SUCRA ² : ○ KRd (ok. 0,88) ○ Pd (ok. 0,52)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Punkt końcowy	Pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd)	Daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)	Karfilzomib + deksametazon (Kd)	Pomalidomid + deksametazon (Pd)
Odpowiedź na leczenie	<u>van Beurden-Tan 2022, CRR:</u> ■ CRR (95% CrI): ○ KRd: 40% (21%; 61%) ○ PVd: 42% (17%; 71%) ■ Ranking SUCRA: ○ KRd: 92% ○ PVd: 93% <u>van Beurden-Tan 2022, ORR:</u> ■ ORR (95% CrI): ○ KRd: 79% (68%; 88%) ○ PVd: 76% (62%; 89%) ■ Ranking SUCRA: ○ KRd: 94% ○ PVd: 91%	<u>Luo 2018, porównanie nRR względem deksametazonu (HR = 1) (HR [95% CrI] – SUCRA):</u> ■ KRd: 0,054 (0,033; 0,088) – 0,964 ■ DVd: 0,12 (0,072; 0,21) – 0,813 <u>van Beurden-Tan 2022, CRR:</u> ■ CRR (95% CrI): ○ KRd: 40% (21%; 61%) ○ DVd: 27% (10%; 53%) ■ Ranking SUCRA: ○ KRd: 92% ○ DVd: 76% <u>van Beurden-Tan 2022, ORR:</u> ■ ORR (95% CrI): ○ KRd: 79% (68%; 88%) ○ DVd: 60% (45%; 76%) ■ Ranking SUCRA: ○ KRd: 94% ○ DVd: 69%	<u>Luo 2018, porównanie nRR względem deksametazonu (HR = 1) (HR [95% CrI] – SUCRA):</u> ■ KRd: 0,054 (0,033; 0,088) – 0,964 ■ Kd: 0,18 (0,11; 0,28) – 0,683 <u>van Beurden-Tan 2022, CRR:</u> ■ CRR (95% CrI): ○ KRd: 40% (21%; 61%) ○ Kd: 24% (9%; 48%) ■ Ranking SUCRA: ○ KRd: 92% ○ Kd: 70% <u>van Beurden-Tan 2022, ORR:</u> ■ ORR (95% CrI): ○ KRd: 79% (68%; 88%) ○ Kd: 54% (41%; 70%) ■ Ranking SUCRA: ○ KRd: 94% ○ Kd: 60%	<u>Luo 2018, porównanie nRR względem deksametazonu (HR = 1) (HR [95% CrI] – SUCRA):</u> ■ KRd: 0,054 (0,033; 0,088) – 0,964 ■ Pd: 0,24 (0,13; 0,42) – 0,539 <u>van Beurden-Tan 2022, CRR:</u> ■ CRR (95% CrI): ○ KRd: 40% (21%; 61%) ○ Pd: 6% (0%; 29%) ■ Ranking SUCRA: ○ KRd: 92% ○ Pd: 22% <u>van Beurden-Tan 2022, ORR:</u> ■ ORR (95% CrI): ○ KRd: 79% (68%; 88%) ○ Pd: 46% (33%; 63%) ■ Ranking SUCRA: ○ KRd: 94% ○ Pd: 47%
Średni wynik	–	<u>Luo 2018, średni ranking SUCRA (wagi 20%, 35% i 45% odpowiednio dla nRR, PFS i OS):</u> ■ KRd – 3 ■ DVd – 5	<u>Luo 2018, średni ranking SUCRA (wagi 20%, 35% i 45% odpowiednio dla nRR, PFS i OS):</u> ■ KRd – 3 ■ Kd – 7	<u>Luo 2018, średni ranking SUCRA (wagi 20%, 35% i 45% odpowiednio dla nRR, PFS i OS):</u> ■ KRd – 3 ■ Pd – 6

1 – W publikacji Schmitz 2018 przedstawiono porównanie DVd vs KRd; obliczono na podstawie dostępnych danych;

2 – Dane odczytane z wykresu.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

5.3 Wnioski

W opracowaniu *Cope 2020* podkreślono, że mimo zawarcia w uwzględnionych publikacjach badań o stosunkowo dobrej jakości, głównie RCT, metodyka syntezy danych w ramach wykonywanych **porównań pośrednich pomiędzy schematami leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka mnogiego skupionymi w dwóch odrębnych sieciach** charakteryzuje się licznymi ograniczeniami, które utrudniają interpretację ich wyników.

Chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy to populacja bardzo heterogenna. Istotnymi czynnikami wpływającymi na skuteczność terapii są m. in. wiek pacjentów, ich stan sprawności (wyrażony np. w skali ECOG), choroby współistniejące, zaawansowanie kliniczne choroby, liczba wcześniej zastosowanych linii leczenia, oporność na leki z grupy inhibitorów proteasomu lub immunomodulatorów i ryzyko cytogenetyczne, postać pozaszpikowa, które nie zawsze były uwzględniane w analizach, często z powodu braku dostępności szczegółowych danych, lub ich wybór nie został uzasadniony. Dodatkowo w analizie należałoby wziąć pod uwagę metodykę prób, np. w postaci możliwości zmiany ramienia (ang. *cross-over*) czy ich zaślepienia.

Autorzy uwzględnionych publikacji przyjmowali różne sposoby mające na celu umożliwienie wykonania porównania pośredniego pozwalającego na połączenie terapii znajdujących się w dwóch osobnych sieciach. Zakładano równoważność niektórych schematów leczenia, wykorzystywano wyniki badań obserwacyjnych czy przeprowadzono syntezę w ramach modelu *component network meta-analysis*. Miało to miejsce szczególnie w przypadku prac, których celem było zawarcie w obrębie jednej sieci wszystkich dostępnych terapii, a nie znalezienie odpowiedzi na konkretne pytanie kliniczne. Zasadniczym problemem w wymienionych przypadkach jest brak wzięcia pod uwagę znaczących różnic w wyjściowej charakterystyce pomiędzy populacjami pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy.

Jedną z metod, która uwzględnia te odmienności, jest porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Wymaga ono wzięcia pod uwagę czynników – odpowiednio dobranych, np. na podstawie aktualnej literatury lub opinii ekspertów – mogących mieć wpływ na skuteczność leczenia. W związku z tym niezbędny jest dostęp, w odróżnieniu od klasycznej meta-analizy sieciowej, do danych poszczególnych pacjentów, co nie zawsze jest możliwe. Zniesienie heterogeniczności pomiędzy populacjami chorych sprawia, że wyniki tego typu analizy wydają się wystarczające do porównania określonych schematów leczenia. Jej przykłady przedstawiono w powyższym rozdziale.

W przeglądzie *Cope 2020* oraz jego aktualizacji nie zidentyfikowano natomiast żadnej analizy typu MAIC dla terapii skojarzeniem karfilzomibu z lenalidomidem i deksametazonem.

Biorąc pod uwagę powyższą dyskusję, odstąpiono od przedstawienia wyników w postaci zestawienia wyników dla komparatorów, dla których nie odnaleziono bezpośrednich porównań ze schematem KRd. W niniejszej analizie szczegółowo przedstawiono wyniki porównujące bezpośrednio KRd z Rd, stanowiącym główny komparator. Dodatkowo, ze względu na dostarczoną przez Wnioskodawcę analizę MAIC, cechującą się mniejszymi ograniczeniami niż inne porównania pośrednie, w Rozdziale 7. przedstawiono porównanie z DVd.

6 Karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) versus lenalidomid i deksametazon (Rd) – badania z randomizacją

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją, oceniające terapię karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w porównaniu do głównego komparatora, jakim jest terapia lenalidomidem i deksametazonem (Rd) stosowaną u dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym – próbę *ASPIRE* opisaną w następujących publikacjach:

- *Stewart 2015* (główna publikacja) wraz z załączonym protokołem (odcięcie danych: 16.06.2014 r.),
- *Siegel 2018* (końcowa analiza OS, zaktualizowana analiza bezpieczeństwa; odcięcie danych: 28.04.2017 r.),
- *Dimopoulos 2018* (analiza po 18 miesiącach terapii),
- *Stewart 2016* (analiza jakości życia),
- *Chari 2018* (analiza zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym).

Publikacje te zawierają wyniki dla populacji ITT, a więc zgodnej z populacją włączanej do wnioskowanego programu lekowego.

Pozostałe odnalezione publikacje dotyczą analiz w podgrupach (np. analiza w podgrupach ze względu na wiek czy stan pacjenta – *frailty index*) i ich wyniki zaprezentowano w załączniku (zamieszczono tam też wyniki analiz w podgrupach z wymienionych wyżej 5 publikacji z wynikami dla populacji ITT):

- *Hari 2017* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie ASCT),
- *Avet-Loiseau 2016* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na poziom ryzyka cytogenetycznego),
- *Dimopoulos 2017a* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek),
- *Dimopoulos 2017b* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniej stosowane protokoły leczenia),
- *Mateos 2018* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wystąpienie wczesnego lub późnego nawrotu choroby),

- *Facon 2020* (analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stanu pacjenta – *frailty index*).

Badanie było wieloośrodkową próbą fazy III prowadzoną bez zaślepienia (część punktów końcowych była dodatkowo oceniana przez zaślepioną niezależną komisję, BIRC). Mediana okresu obserwacji dla końcowej analizy przeżycia całkowitego wynosiła 67,1 miesiący. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby (PFS), a drugorzędowymi przeżycie całkowite (OS), parametry opisujące odpowiedź kliniczną na leczenie i jej długość, jakość życia i bezpieczeństwo (szczegóły opisano w dalszej części rozdziału). Punkty końcowe oceniano przy użyciu metody sekwencyjnej. W przypadku wykrycia istotnych różnic między grupami w analizie *interim* przeżycia wolnego od progresji choroby, kolejno oceniano drugorzędowe punkty końcowe: przeżycie całkowite, częstość odpowiedzi klinicznej, jakość życia związana ze zdrowiem (z jednostronnym poziomem istotności 0,025 dla każdego punktu końcowego). Szczegóły odnośnie metodyki opisywanego badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka metodyki badania *ASPIRE*; KRd vs Rd (*Stewart 2015*).

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMI/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	mediana: 32,3 vs 31,5 miesiąca (KRd vs Rd, analiza <i>interim</i> PFS)* 67,1 miesiący w obu grupach (analiza końcowa OS)**	tak	KRd vs Rd: 396 vs 396 (populacja ITT [§]) 392 vs 389 (populacja bezpieczeństwa [^])	analiza skuteczności (populacja ITT [§]) analiza bezpieczeństwa (populacja bezpieczeństwa [^])	129 ośrodków zlokalizowanych w 20 państwach (Stany Zjednoczone, Kanada, Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Holandia, Polska [8 ośrodków], Rumunia, Rosja, Serbia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Izrael)	Onyx Pharmaceuticals

[§] wszyscy pacjenci poddani randomizacji (populacja ITT);

[^] pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanych terapii (populacja mITT);

* Stewart 2015;

** Siegel 2018.

Ogółem w próbie *ASPIRE* do każdej z grup włączono 396 pacjentów, z których nie otrzymało zaplanowanej interwencji 4 oraz 7 chorych odpowiednio w grupach KRd i Rd, a utracono z obserwacji 1 pacjenta z grupy Rd. W punkcie odcięcia danych dla analizy *interim* PFS leczenie kontynuowało 118 (29,8%) i 86 (21,7%) uczestników badania (KRd vs Rd), a w momencie analizy końcowej OS zakończyło leczenie odpowiednio 340 (85,8%) i 348 (90,4%) pacjentów, najczęściej z powodu progresji choroby. Przepływ pacjentów w próbie *ASPIRE* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przepływ pacjentów w badaniu *ASPIRE* (Stewart 2015, Stewart 2016, Siegel 2018).

Etap	KRd	Rd
Skryning		956
Wykluczenie na etapie skryningu	164 (17%)	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niespełnianie kryteriów włączenia: 120 ▪ inne powody: 28 ▪ wycofanie zgody na udział w badaniu: 10 ▪ zdarzenia niepożądane: 6 	
Randomizacja	396 (100%)	396 (100%)
Otrzymanie przydzielonej interwencji	392 (99,0%)	389 (98,2%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie otrzymanie zaplanowanej interwencji 	4 (1,0%)	7 (1,8%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ wycofanie zgody na udział w badaniu 	2 (0,5%)	4 (1,0%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane 	1 (0,3%)	2 (0,5%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja choroby 	–	1 (0,3%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne 	1 (0,3%)	–
Utrata z obserwacji	0 (0%)	1 (0,3%)
Zakończenie leczenia (analiza końcowa OS, odcięcie danych: 28.04.2017 r.)	340 (85,8%)	358 (90,4%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja choroby 	188 (47,5%)	224 (56,6%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane 	79 (19,9%)	85 (21,5%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne powody 	61 (15,4%)	35 (8,8%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ wycofanie zgody na udział w badaniu 	10 (2,5%)	12 (3,0%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ niestosowanie się do protokołu badania (<i>noncompliant</i>) 	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Kontynuacja leczenia w punkcie odcięcia danych dla analizy <i>interim</i> PFS (16.06.2014 r.)	118 (29,8%)	86 (21,7%)
Analiza skuteczności	396 (100%)	396 (100%)
Analiza jakości życia (PROs)	348 (87,9%)	348 (87,9%)
Analiza bezpieczeństwa	392 (99,0%)	389 (98,2%)

Ocenę badania *ASPIRE* przy użyciu narzędzia Jadad przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *ASPIRE*.

punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
5 (R2;B0;W1)	Randomizacja do grup 1:1 przy użyciu metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na <ul style="list-style-type: none"> ▪ poziom $\beta 2$ mikroglobuliny ($< vs \geq 2,5$ mg/l), 	Brak zaślepienia pacjentów i personelu. Część punktów końcowych, w tym PFS czy odpowiedź na leczenie była analizowana przez zaślepioną niezależną komisję, co zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników.	Przedstawiono szczegółowo na diagramie

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsze stosowanie bortezomibu (nie vs tak) ▪ wcześniejsze stosowanie lenalidomidu (nie vs tak). 		

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *ASPIRE* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration – RoB2*. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *ASPIRE* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS, odpowiedź kliniczna (ocena przez zaślepioną komisję)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS, odpowiedź kliniczna (ocena przez badacza)	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Wysokie	Wysokie	Niskie	Wysokie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Proces randomizacji w badaniu *ASPIRE* przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację 1:1 z użyciem metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na poziom $\beta 2$ mikroglobuliny ($<$ vs $\geq 2,5$ mg/L), wcześniejsze stosowanie bortezomibu (nie vs tak) i wcześniejsze stosowanie lenalidomidu (nie vs tak). Chorych włączono do grup przy użyciu interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. *Interactive Voice Recognition System*), a charakterystyka populacji była zbalansowana między grupami.

Nie odnotowano znaczących odstępstw od zaplanowanych interwencji. Odpowiednio 4 i 7 pacjentów z grup KRd i Rd (liczących po 396 chorych każda) nie otrzymało zaplanowanej interwencji, odpowiednio 2 i 1 chorych zakończyło jej stosowanie z powodu naruszenia protokołu badania, a 10 i 12 chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Odpowiednio 61 i 35 pacjentów z grup KRd i Rd zakończyło stosowanie interwencji z "innych powodów", jednak nie podano dalszych szczegółów (powody były inne niż brak zgody na dalszy udział w badaniu czy nieprzestrzeganie protokołu badania).

Tylko jednego pacjenta z grupy Rd opisano jako utraconego z obserwacji (w punkcie odcięcia danych 28.04.2017 r.), co stanowi o niskim ryzyku błędu systematycznego dla większości punktów końcowych. W przypadku oceny jakości życia odnotowano jednak obniżoną częstość oceny punktu końcowego: w 18. cyklu leczenia wyniki były dostępne jedynie dla odpowiednio 86,6% i 79,6% oczekiwanej liczby pacjentów z grup KRd i Rd. Dodatkowo opisano, że brak danych był skorelowany z gorszymi wynikami pomiarów wyjściowych oraz pomiarów z poprzedniego cyklu terapii, przez co ocenę ryzyka błędu systematycznego w tej domenie zmieniono w przypadku HRQoL na wysoką.

W przypadku przeżycia całkowitego ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego uznano za niskie. Dla punktów końcowych: PFS i ocena odpowiedzi klinicznej, ocena różniła się w zależności od osoby oceniającej wyniki. W przypadku oceny przez zaślepioną komisję nie odnotowano podwyższonego ryzyka błędu systematycznego. Ocenę obniżono jednak dla pomiarów dokonywanych przez niez zaślepionych badaczy uczestniczących w próbie. Do pomiaru zastosowano powszechnie stosowane definicje IMWG/EBMT, opierające się głównie na obiektywnych badaniach krwi i moczu. Elementem oceny była jednak także zmiana rozmiaru/pojawienie się guzów *plasmocytoma* w tkankach miękkich, które mogły być mierzone w badaniu fizykalnym. Ze względu na duże prawdopodobieństwo stosowania w pomiarze guzów również badań obrazowych, a także duże znaczenie obiektywnych badań laboratoryjnych w sumarycznej ocenie odpowiedzi klinicznej/progresji, ryzyko błędu w ocenie tych punktów końcowych przez badacza oceniono na średnie. Analogiczną ocenę zastosowano także w analizie bezpieczeństwa, która podobnie zawierała elementy oceniane subiektywnie przez pacjenta (np. zmęczenie). Ryzyko błędu oceniono na wysokie dla pomiaru jakości życia przez brak zaślepienia oraz w pełni subiektywną ocenę przez chorych.

Analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich punktów końcowych.

Sumarycznie, ryzyko błędu systematycznego uznano za:

- niskie dla punktów końcowych: OS, PFS (ocena przez zaślepioną komisję), odpowiedź kliniczna (ocena przez zaślepioną komisję),
- średnie dla punktów końcowych: PFS (ocena przez badacza), odpowiedź kliniczna (ocena przez badacza),
- wysokie dla punktu końcowego: jakość życia (HRQoL).

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *ASPIRE* włączano dorosłych pacjentów z objawowym szpiczakiem plazmocytowym z chorobą mierzalną, którzy stosowali w przeszłości od 1 do 3 protokołów leczenia. U chorych musiał wystąpić udokumentowany nawrót lub progresja choroby podczas lub po zastosowaniu jakiegokolwiek linii leczenia oraz musieli wcześniej uzyskać odpowiedź na co najmniej jedną wcześniej stosowaną linię terapii. Pacjenci powinni charakteryzować się odpowiednią czynnością szpiku kostnego, nerek i wątroby oraz właściwą sprawnością (ECOG 0-2), a ich czas przeżycia musiał wynosić co najmniej 3 miesiące. W tabeli poniżej zebrano kryteria selekcji pacjentów w badaniu *ASPIRE*.

Tabela 16. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu *ASPIRE* (Stewart 2015).

Kategoria	Opis kryteriów
Kryteria włączenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci z objawowym szpiczakiem plazmocytowym ▪ choroba mierzalna, zdefiniowana przez spełnianie co najmniej jednego z wymienionych kryteriów (w okresie 21 dni przed randomizacją): <ul style="list-style-type: none"> – stężenie białka M w surowicy krwi $\geq 0,5$ g/dl – stężenie białka Bence’a-Jonesa w moczu ≥ 200 mg/24h – stężenie IgA w surowicy krwi $\geq 0,75$ g/dl (u pacjentów, u których chorobę można wiarygodnie zmierzyć jedynie przy użyciu pomiaru ilościowego immunoglobuliny A) ▪ wcześniejsze stosowanie 1-3 linii leczenia szpiczaka plazmocytowego ▪ udokumentowany nawrót lub progresja choroby podczas lub po zastosowaniu jakiegokolwiek protokołu leczenia szpiczaka plazmocytowego (włączani mogli być również pacjenci z chorobą oporną na ostatnią zastosowaną terapię) ▪ uzyskanie odpowiedzi na co najmniej jedną wcześniej stosowaną linię terapii (zdefiniowanej jako spadek stężenia białka M o $\geq 25\%$; w przypadku krajów, gdzie elektroforeza nie jest rutynowo dostępna dopuszczalny był również spadek poziomu białka całkowitego)
Kryteria demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ oczekiwana długość przeżycia ≥ 3 miesiące ▪ ECOG 0-2
Kryteria laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiednia czynność wątroby, szpiku kostnego i nerek, zdefiniowane przez spełnianie wymienionych kryteriów laboratoryjnych (w okresie 21 dni przed randomizacją): <ul style="list-style-type: none"> – poziom ALT w surowicy krwi $\leq 3,5$ GGN (górną granicę normy), – stężenie bilirubiny w surowicy krwi ≤ 2 mg/dl (34 $\mu\text{mol/l}$), – liczba neutrofilów we krwi $\geq 1,0 \times 10^9$, – poziom hemoglobiny ≥ 8 g/dl (dopuszczalne było przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych zgodnie z miejscowymi wytycznymi), – liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ ($\geq 30 \times 10^9$, jeśli stopień zajęcia szpiku kostnego przez szpiczaka wynosi $> 50\%$), – klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min)

Kategoria	Opis kryteriów
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, a u kobiet dodatkowo na wykonywanie testów ciążyowych w trakcie badania
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja podczas wcześniejszej terapii zawierającej bortezomib (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) ▪ progresja podczas pierwszych 3 miesięcy terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem lub w dowolnym momencie leczenia tym schematem, jeśli była to ostatnio stosowana przez pacjenta linia terapii ▪ zakończenie wcześniejszej terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem z powodu jej nietolerancji (pacjenci nietolerujący bortezomibu mogli być włączani) ▪ wcześniejsze leczenie karfilzomibem ▪ stwierdzony zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, gammapatia monoklonalna, zmiany skórne) ▪ makroglobulinemia Waldenströma lub szpiczak mnogi IgM ▪ białaczka plazmatycznokomórkowa (tj. $> 2,0 \times 10^9$ krążących plazmocytołów stwierdzonych w standardowym rozmazie krwi)
Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie chemioterapii lub leków eksperymentalnych w okresie 3 tygodni przed randomizacją lub terapii przeciwciałami w okresie 6 tygodni przed randomizacją ▪ stosowanie radioterapii celowanej na wiele obszarów ciała lub immunoterapii/terapii przeciwciałami w okresie 28 dni przed randomizacją lub radioterapii miejscowej celowanej na jeden obszar ciała w okresie 7 dni przed randomizacją ▪ stosowanie glikokortykosteroidów w dawce odpowiadającej > 4 mg dziennie deksametazonu w okresie 21 dni przed randomizacją
Współistniejące stany lub choroby	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża lub karmienie piersią ▪ duża operacja chirurgiczna w okresie 21 dni przed randomizacją ▪ aktywna ostra infekcja wymagająca leczenia (stosowanych ogólnoustrojowo antybiotyków, leków przeciwvirusowych lub przeciwgrzybiczych) w okresie 14 dni przed randomizacją ▪ stwierdzone zakażenie wirusem HIV ▪ aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C ▪ zawał mięśnia sercowego w okresie 4 miesięcy przed randomizacją, niewydolność serca klasy 3 lub 4 według NYHA, niekontrolowana dławica piersiowa, występujące w wywiadzie chorobowym ciężka choroba wieńcowa, ciężkie niekontrolowane arytmie komorowe lub zespół chorożego węzła zatokowo-przedsionkowego, elektrokardiograficzne cechy ostrego niedokrwienia lub zaburzeń przewodnictwa stopnia 3 (nie dotyczy pacjentów z rozrusznikiem serca) ▪ niekontrolowane nadciśnienie lub niekontrolowana cukrzyca w okresie 14 dni przed randomizacją ▪ inne nowotwory złośliwe (w tym zespół mielodysplastyczny) w okresie ostatnich 3 lat, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> – odpowiednio leczonych: raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry lub nowotworu złośliwego tarczycy, – raka in situ szyjki macicy lub piersi, – nowotworu złośliwego prostaty ocenionego na 6 lub mniej w skali Gleasona ze stabilnym poziomem PSA, – nowotworów złośliwych uznanych za wyleczone po zabiegu chirurgicznym lub o niskim prawdopodobieństwie wpływu na przeżycie pacjenta w okresie badania, np. miejscowy rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego lub łagodne guzy nadnerczy lub trzustki ▪ znacząca neuropatia (stopnia 3-4 lub stopnia 2 z towarzyszącym bólem) w okresie 14 dni przed randomizacją

Kategoria	Opis kryteriów
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ alergia na Capistol (pochodną cyklodekstryny używaną w celu zwiększenia rozpuszczalności karfilzomibu) w wywiadzie ▪ występowanie przeciwwskazań do stosowania któregośkolwiek z wymaganego leczenia towarzyszącego lub terapii wspomagających, w tym nadwrażliwość na wszystkie leki przeciwkrzepliwe i przeciwplatekcyjne, leki przeciwwirusowe lub nietolerancja płynoterapii z powodu współistniejącego upośledzenia czynności serca lub płuc ▪ obecna choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (<i>graft-vs-host disease</i>) ▪ wysięk/przebieg do opłucnej lub wodobrzusze wymagające nakłucia jamy opłucnej/otrzewnej w okresie 14 dni przed randomizacją ▪ jakiegokolwiek inne klinicznie istotne choroby lub stany które, w ocenie badacza, mogłyby utrudniać stosowanie się do protokołu badania lub ograniczać zdolność do wyrażenia świadomej zgody

Z badania wykluczono m. in. pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby podczas stosowania bortezomibu lub podczas pierwszych 3 miesięcy terapii Rd (lub w dowolnym momencie, jeśli była to ostatnio stosowana terapia). Wykluczano także chorych ze stwierdzonymi jednostkami chorobowymi, takimi jak zespół POEMS, białaczka plazmatycznokomórkowa, makroglobulinemia Waldenströma lub szpiczak mnogi IgM, czy niedawny zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, znaczna neuropatia lub inne niż szpiczak nowotwory złośliwe. Nie włączano do badania także pacjentów stosujących niedługo przed randomizacją chemioterapię, określone postacie radioterapii lub duże dawki glikokortykosteroidów.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano wyjściowe charakterystyki chorych uczestniczących w badaniu *ASPIRE* (przedstawione dla populacji ITT).

Tabela 17. Wyjściowa charakterystyka chorych w badaniu *ASPIRE*; KRd vs Rd (*Stewart 2015*).

Charakterystyka	KRd, N = 396	Rd, N = 396
Wiek, mediana (zakres) [lata]	64,0 (38,0-87,0)	65,0 (31,0-91,0)
Grupa wiekowa, n (%)		
16-64 lata	211 (53,3%)	188 (47,5%)
≥ 65 lat	185 (46,7%)	208 (52,5%)
ECOG, n (%)		
0 lub 1	356 (89,9%)	361 (91,2%)
2	40 (10,1%)	35 (8,8%)
Wyjściowa cytogenetyczna kategoria ryzyka [^] , n (%)		

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Charakterystyka	KRd, N = 396	Rd, N = 396
wysokie	48 (12,1%)	52 (13,1%)
standardowe	147 (37,1%)	170 (42,9%)
nieznane	201 (50,8%)	174 (43,9%)
Klirens kreatyniny ^{&} , średnia (SD) [ml/min]	85,0 (28,9)	85,9 (30,2)
Klirens kreatyniny ^{&} – rozkład pacjentów, n (%)		
30-<50 ml/min	25 (6,3%)	31 (7,8%)
≥50 ml/min	370 (93,4%)	358 (90,4%)
wartość nieznaną/inną	1 (0,3%)	7 (1,8%)
Stężenie β2-mikroglobuliny w surowicy krwi, n (%)		
< 2,5 mg/l	77 (19,4%)	77 (19,4%)
≥ 2,5 mg/l	319 (80,6%)	319 (80,6%)
Liczba wcześniej stosowanych schematów terapii [@] , me- diana (zakres)	2,0 (1-3)	2,0 (1-3)
Liczba wcześniej stosowanych schematów terapii [@] – rozkład pacjentów, n (%)		
1 wcześniejsza linia terapii	184 (46,5%)	157 (39,6%)
2-3 wcześniejsze linie terapii	211 (53,3%)	238 (60,1%)
Leki stosowane we wcześniejszych liniach terapii, n (%)		
bortezomib	261 (65,9%)	260 (65,7%)
lenalidomid	79 (19,9%)	78 (19,7%)

[^] do grupy wysokiego ryzyka kwalifikowano pacjentów z podtypem genetycznym t(4;14) lub t(14;16) lub z delecją 17p w ≥ 60% plazmocytołów; grupa standardowego ryzyka obejmowała pacjentów bez translokacji t(4;14) i t(14;16) i z delecją 17p w < 60% plazmocytołów;

[&] u jednego pacjenta w grupie kontrolnej klirens kreatyniny wynosił < 30 ml/min, tj. poniżej wymaganej w kryteriach włączenia wartości 50 ml/min;

[@] do obu grup włączono po jednym pacjencie, którzy otrzymali w przeszłości 4 linie leczenia.

Mediana wieku włączonych chorych wynosiła odpowiednio 64 i 65 lat w grupach KRd i Rd. Większość pacjentów otrzymywała wcześniej 2 lub 3 linie terapii (53,3% vs 60,1%; KRd vs Rd), a 1 linię terapii – odpowiednio 46,5% vs 39,6%. Prawie 66% pacjentów w obu grupach otrzymywało podczas wcześniejszego leczenia bortezomib, a niemal 20% lenalidomid.

U odpowiednio 50,8% i 43,9% pacjentów w grupach odpowiednio KRd i Rd wyjściowa kategoria ryzyka cytogenetycznego była nieznana, a ryzyko oceniono na wysokie u odpowiednio 12,1% i 13,1% chorych. U znacznej większości pacjentów stężenie β2-mikroglobuliny w surowicy krwi wynosiło 2,5 mg/l lub więcej (80,6% chorych w obu grupach).

Klirens kreatyniny wynosił w obu grupach ok. 85 ml/min, większość chorych (ok. 90% pacjentów) cechowała się dobrym stanem sprawności, ocenionym w skali ECOG na 0 lub 1.

6.2.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej

Zgodnie z zapisami ChPL produkt leczniczy Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia (*ChPL Kyprolis 2022*).

Kryteria programu lekowego należy uznać za zgodne z charakterystyką pacjentów badania *ASPIRE*. W obu przypadkach populację stanowią dorośli chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym po 1-3 liniach leczenia. Zarówno w próbie *ASPIRE*, jak i we wnioskowanym programie lekowym wymagany jest stan sprawności 0-2 wg ECOG.

Kryteria programu lekowego odnoszące się do chorób i stanów współistniejących są praktycznie tożsame z kryteriami selekcji próby *ASPIRE*, występują jedynie mało znaczące różnice, np. dotyczące dopuszczalnej liczby neutrofilów. Należy zaznaczyć, że w badaniu *ASPIRE* zastosowano także dodatkowe kryteria, np. dotyczące niedawnych zabiegów chirurgicznych czy chorób współistniejących innych niż wymienione w programie lekowym. Kryteria te nie wpływają jednak na kwalifikację do programu lekowego, a są typowo występującymi w większości dużych badań klinicznych.

Ogółem można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniach RCT uwzględnionych w raporcie dobrze odpowiada populacji, która będzie leczona w ramach programu lekowego.

Tabela 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniu *ASPIRE*.

Proponowany program lekowy	<i>ASPIRE</i>
Wiek \geq 18 lat	+
Jednostka chorobowa	
Oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy	+
Wcześniejsze leczenie	
Zastosowanie co najmniej jeden i nie więcej niż trzy poprzedzające protokoły leczenia	+
Stan sprawności	
ECOG 0-2	+
Dodatkowe kryteria związane z współwystępującymi chorobami i stanami pacjenta	
	+/-

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Proponowany program lekowy	ASPIRE	
1) bezwzględna liczba neutrofilii < 0,5 x 10 ⁹ /l; liczba płytek krwi < 30 x 10 ⁹ /l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi < 75 x 10 ⁹ /l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid); 2) ciąża i okres karmienia piersią; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; 7) zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; 8) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.	Kryteria w dużej części tożsame z kryteriami selekcji do badania ASPIRE. W badaniu zastosowano trochę wyższą normę bezwzględnej liczby neutrofilii (< 1,0 x 10 ⁹ /l).	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> kryteria w pełni zgodne z PL </div>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> kryteria częściowo zgodne z PL </div>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> kryteria niezgodne z PL </div>

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Pacjenci w badaniu ASPIRE otrzymywali leczenie w 28-dniowych cyklach, które kontynuowano do wystąpienia progresji choroby/nieakceptowalnej toksyczności lub do wycofania zgody chorego na udział w badaniu.

Pacjenci w grupie KRd otrzymywali **karfilzomib** w postaci dożylniej przez pierwsze 18 cykli terapii. Przez pierwsze 2 podania w cyklu 1 dawka karfilzomibu wynosiła 20 mg/m², a przy kolejnych podaniach 27 mg/m². W cyklach 1-12 karfilzomib był podawany 6-krotnie w każdym cyklu, a podczas cykli 13-18 czterokrotnie. W kolejnych cyklach nie podawano chorym karfilzomibu – chorzy kontynuowali terapię Rd do progresji choroby lub innych przyczyn jej zakończenia.

Chorzy w obu grupach otrzymywali również **lenalidomid** doustnie w dawce 25 mg (pierwsze 21 dni każdego cyklu) oraz **deksametazon** doustnie/dożylnie w dawce 40 mg (dnie 1, 8, 16 i 22 każdego cyklu)

Tabela 19. Interwencje stosowane w badaniu ASPIRE; KRd vs Rd (Stewart 2015).

KRd	Rd
Interwencja główna	
▪ karfilzomib dożylnie:	▪ lenalidomid doustnie w dawce 25 mg w dniach 1-21,

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

KRd	Rd
<ul style="list-style-type: none"> – cykl 1: w dawce 20 mg/m² w dniach 1 i 2, a następnie 27 mg/m² w dniach 8, 9, 15 i 16 – cykle 2-12: w dawce 27 mg/m² w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 – cykle 13-18: w dawce 27 mg/m² w dniach 1, 2, 15 i 16 – <u>cykle 19 i kolejne: nie podawano karfilzomibu</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lenalidomid doustnie w dawce 25 mg w dniach 1-21, ▪ deksametazon 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1, 8, 15 i 22 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ deksametazon 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1, 8, 15 i 22

Zaplanowane cykle leczenia trwały po 28 dni każdy.

Leczenie kontynuowano do wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Dozwolone terapie dodatkowe

Wymagane

- **cyprofloksacyna** doustnie w dawce 500 mg raz dziennie w trakcie cyklu 1 (dozwolone było zastosowanie podobnego fluorochinolonu, amoksyliny lub innej odpowiedniej profilaktyki antybiotykowej, wybór pozostawiono Badaczom)
- **walacyklowir** doustnie w dawce 500 mg raz dziennie (lub równoważny lek przeciwwirusowy), kontynuowany przez cały okres terapii (Badacze mogli stosować dodatkową profilaktykę); stosowanie walacyklowiru nie było wymagane u pacjentów z grupy Rd, którzy nie chorowali w przeszłości na półpaśca
- **lansoprazol** doustnie w dawce 15 mg raz dziennie (lub inny doustny inhibitor pompy protonowej), kontynuowany przez cały okres terapii deksametazonem
- **kwasy acetylosalicylowe** doustnie raz dziennie w standardowej dawce profilaktycznej, kontynuowana przez cały okres terapii lenalidomidem (Badacze mogli zdecydować o zastosowaniu leczenia przeciwwkrzepliwego u pacjentów z wysokim ryzykiem zatorowości). W przypadku nietolerancji kwasu acetylosalicylowego, w porozumieniu z osobą nadzorującą badanie (*Medical Monitor*) możliwe było zastosowanie innych leków przeciwkrzepliwych lub przeciwwkrzepliwych.
- **heparyna drobnocząsteczkowa** lub **warfaryna** w dawkach leczniczych u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich w wywiadzie chorobowym

- **nawadnianie doustne**, rozpoczynane 48 godzin przed dniem 1 cyklu 1, trwające do rozpoczęcia terapii. Badacze mogli zdecydować o kontynuacji nawadniania w kolejnych cyklach leczenia.

Opcjonalne

- **allopuryinol** (lub inny zarejestrowany lek obniżający stężenie kwasu moczowego we krwi) u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza
- **mykostatyna** lub doustny **flukonazol** w zapobieganiu grzybicy jamy ustnej
- **leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe**
- **czynniki wzrostu szpiku** po wystąpieniu neutropenii (lecz nie w profilaktyce)
- przetoczenia **koncentratu krwinek czerwonych** i **koncentratu krwinek płytkowych**, stosowanie **czynników stymulujących tworzenie krwinek czerwonych** po wystąpieniu wskazań do stosowania, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną
- **radioterapia paliatywna** w kontroli dolegliwości bólowych po pisemnej zgodzie osoby nadzorującej badanie
- **bisfosfoniany** po wystąpieniu wskazań do stosowania, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną

Niedozwolone terapie dodatkowe

- równoczesna **inna terapia przeciwnowotworowa** (zarejestrowana lub eksperymentalna)
- **radioterapia celowana na duże objętości szpiku kostnego** w ramach terapii paliatywnej lub z intencją wyleczenia

KRd	Rd
-----	----

- **glikokortykosteroidy** w terapii stanów nienowotworowych (np. astma, zapalne choroby jelit) w dawkach odpowiadających > 4,0 mg dziennie deksametazonu lub > 20 mg dziennie prednizonu

- **inne leki eksperymentalne**

Protokół badania *ASPIRE* określał również inne terapie, które były wymagane, dozwolone lub wzbronione w czasie trwania próby. Jako dodatkowe leczenie wymagane podczas badania opisano stosowanie profilaktyki antybiotykowej w czasie cykli 1, leków przeciwwirusowych (walacyklowir) przez cały okres badania, lansoprazolu podczas terapii deksametazonem, kwasu acetylosalicylowego przez cały okres terapii lenalidomidem, a u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich w wywiadzie chorobowym także terapii przeciwkrzepliwej. W grupie KRd pacjenci powinni być także odpowiednio nawodnieni przed rozpoczęciem badanej terapii.

Dozwolone było stosowanie przez chorych takich leków, jak allopuryinol, leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, bifsosfoniany czy mykostatyna/flukonazol (prewencja grzybicy jamy ustnej). Chorzy mogli także otrzymywać czynniki wzrostu szpiku w przypadku wystąpienia neutropenii, przetoczenia krwinek czerwonych lub płytek krwi oraz środki krwiotwórcze. Po pisemnej zgodzie osoby nadzorującej badanie dozwolona była także paliatywna radioterapia w kontroli dolegliwości bólowych.

Niedozwolone było równoczesne stosowanie innych terapii przeciwnowotworowych lub eksperymentalnych, radioterapii celowanej na duże objętości szpiku kostnego lub znacznych dawek glikokortykosteroidów.

6.4 Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej w badaniu *ASPIRE* przeprowadzono w zakresie najbardziej istotnych punktów końcowych: oceny przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), a także w kontekście oceny odpowiedzi na leczenie. Autorzy badania oceniali również jakość życia pacjentów, a w ramach analizy eksploracyjnej oceniano również czas do progresji choroby, czas do następnej terapii oraz częstość korzyści klinicznej. Definicje ocenianych punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Definicje punktów końcowych skuteczności klinicznej analizowanych w badaniu *ASPIRE* (Stewart 2015).

Punkt końcowy	Definicja
Pierwszorzędowe punkty końcowe	
PFS	Przeżycie bez progresji choroby – czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności które wystąpiło wcześniej, w ocenie niezależnej komisji
Drugorzędowe punkty końcowe	
OS	Przeżycie całkowite – czas do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Częstość odpowiedzi klinicznej (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>)	Odsetek pacjentów, u których najlepszą stwierdzoną odpowiedzią kliniczną była odpowiedź częściowa (PR) lub lepsza (tj. PR, VGPR, CR lub sCR), w ocenie niezależnej komisji
Częstość kontroli choroby (DCR, z ang. <i>disease control rate</i>)	Odsetek pacjentów, u których najlepszą stwierdzoną odpowiedzią kliniczną była choroba stabilna (StD) trwająca ≥ 8 tygodni lub odpowiedź minimalna (MR) lub lepsza (tj. StD ≥ 8 tygodni, MR, PR, VGPR, CR lub sCR), w ocenie niezależnej komisji
Czas trwania odpowiedzi klinicznej (DOR, z ang. <i>duration of response</i>)	Czas od stwierdzenia odpowiedzi częściowej (PR) lub lepszej (tj. PR, VGPR, CR lub sCR, którakolwiek była stwierdzona pierwsza) do stwierdzenia nawrotu lub progresji choroby, w ocenie niezależnej komisji
Jakość życia	Zmiana od wartości wyjściowych w ocenie jakości życia w formularzach EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20 – punkty oceniane przez pacjentów (PROs)
Eksploracyjne punkty końcowe (analiza opisowa)	
Czas do progresji choroby (TTP, z ang. <i>time to progression</i>)	Liczba miesięcy od randomizacji do stwierdzenia progresji choroby
Czas do następnej terapii	Liczba miesięcy od randomizacji do rozpoczęcia kolejnej terapii
Częstość korzyści klinicznej (CBR, z ang. <i>clinical benefit rate</i>)	Odsetek pacjentów, u których najlepszą stwierdzoną odpowiedzią kliniczną była odpowiedź minimalna (MR) lub lepsza (tj. MR, PR, VGPR, CR lub sCR)

Dodatkowo, odpowiedź na leczenie analizowano w podziale na różne kategorie – podsumowanie wyróżnianych rodzajów odpowiedzi na leczenie, wraz z ich definicjami podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Definicje kategorii odpowiedzi klinicznej stosowane w badaniu ASPIRE (Stewart 2015).

Odpowiedź kliniczna ^{^@#}	Definicja
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR, z ang. <i>stringent complete response</i>)	Spełnione <u>wszystkie</u> wymienione kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ujemna immunofiksacja w surowicy krwi i moczu, całkowite zniknięcie guzów <i>plasmocytoma</i> w tkankach miękkich, < 5% plazmocytów w szpiku, prawidłowy współczynnik sFLC (wolnych łańcuchów lekkich w surowicy krwi, z ang. <i>serum free light chains</i>), nieobecność klonalnych komórek w szpiku^{&}.
Odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>complete response</i>)	Spełnione <u>wszystkie</u> wymienione kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ujemna immunofiksacja w surowicy krwi i moczu, całkowite zniknięcie guzów <i>plasmocytoma</i> w tkankach miękkich, < 5% plazmocytów w szpiku.
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, z ang. <i>very good partial response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie <u>lub</u> ≥ 90% redukcji białka M w surowicy oraz białko M w moczu < 100 mg/dobę
Odpowiedź częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 50% redukcji białka M w surowicy i redukcja białka M w moczu o ≥ 90% w ciągu doby lub do < 200 mg/dobę jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy <i>plasmocytoma</i> w tkankach miękkich, to dodatkowo do wymienionych kryteriów wymaga się zmniejszenia ich rozmiaru o > 50%
Odpowiedź minimalna (MR, z ang. <i>minimal response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> 25-49% redukcja białka M w surowicy i/lub redukcja białka M w moczu o 50-89% w ciągu doby (do poziomu wciąż przekraczającego 200 mg/dobę), utrzymujące się przez ≥ 8 tygodni <u>u pacjentów ze szpiczakiem niewydzielającym</u>: 25-49% redukcja plazmocytów w biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego i trepanobiopsji szpiku (jeśli była wykonywana), utrzymująca się przez ≥ 8 tygodni 25-49% redukcja rozmiaru guzów <i>plasmocytoma</i> w tkankach miękkich (stwierdzona w badaniach obrazowych lub w badaniu fizykalnym)
Choroba stabilna (SD, z ang. <i>stable disease</i>)	Niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby.
Progresja choroby [§] (PD, z ang. <i>progressive disease</i>)	Spełniony przynajmniej jeden z następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> wzrost o ≥ 25% od najniższej stwierdzonej wartości: <ul style="list-style-type: none"> białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi ≥ 0,5 g/dl <u>i/lub</u> białka M w moczu dobowym, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi ≥ 200 mg/dobę <u>i/lub</u> odsetka plazmocytów w szpiku (pod warunkiem, że absolutny odsetek wzrostu wynosi ≥ 10%), nowe zmiany kostne lub <i>plasmocytoma</i> w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub nacieków tkanek miękkich, rozwój hiperkalcemii (skorygowany Ca²⁺ w surowicy > 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związanej z proliferacją.

[^] pacjenci z chorobą mierzalną przy włączeniu do badania stwierdzoną zarówno w surowicy krwi, jak i w moczu, musieli spełniać kryteria odpowiedzi odnoszące się zarówno do badań surowicy, jak i moczu, by stwierdzić u nich odpowiedź minimalną lub lepszą (nie dotyczy to stwierdzenia progresji choroby);

[@] dla kategorii odpowiedzi: sCR, CR, VGPR i PR, wymagane były dwie kolejne oceny przeprowadzone przed włączeniem jakiegokolwiek nowej terapii oraz brak dowodów na progresję choroby lub dowodów na pojawienie się nowych zmian kostnych, jeśli były przeprowadzone

- badania obrazowe; badania obrazowe nie były wymagane do spełnienia kryteriów wymienionych kategorii odpowiedzi klinicznej; nie było wymagane potwierdzenie wyników badania szpiku kostnego w kolejnych badaniach;
- # kryteria dla wszystkich kategorii i podkategorii odpowiedzi klinicznej wg definicji IMWG (poza CR i VGPR) dotyczyły jedynie pacjentów z chorobą mierzalną, definiowaną przez spełnienie jednego z kryteriów: $\geq 0,5$ g/dl białka M w elektroforezie białek surowicy krwi (lub poziom IgA ≥ 750 mg/dl u pacjentów ze szpiczakiem IgA) lub ≥ 200 mg białka M/dobę w elektroforezie białek moczu; poza oceną sCR, CR lub VGPR, odpowiedź pacjentów z chorobą mierzalną jedynie w badaniu surowicy krwi lub w badaniu moczu należało kontrolować odpowiednio w badaniach surowicy lub moczu;
- & obecność lub brak komórek klonalnych oceniana była na podstawie proporcji komórek kappa [+)/lambda [+]. Do stwierdzenia nieprawidłowej proporcji badanej immunofluorescencją lub immunohistochemicznie wymagana była ocena min. 100 plazmacytów. Za nieprawidłową proporcję, odpowiadającą obecności komórek klonalnych, przyjęto kappa [+)/lambda [+] $> 4:1$ lub $< 1:2$;
- § do stwierdzenia progresji choroby podczas badania wymagane były dwie kolejne oceny przeprowadzone w dowolnym momencie przed stwierdzeniem progresji i/lub włączeniem jakiegokolwiek nowej terapii. W przypadku wyjściowego stężenia białka M w surowicy krwi ≥ 5 g/dl do stwierdzenia progresji wystarczający był wzrost stężenia białka M o ≥ 1 g/dl; powiększenie guzów *plasmocytoma* definiowano jako sumaryczny wzrost zmian mierzalnych o $\geq 50\%$.

6.4.1 Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

W badaniu *ASPIRE* zaplanowano analizę *interim* przeżycia całkowitego z odcięciem danych 16 czerwca 2014 roku – z uwagi na fakt, że w badaniu odnotowano istotność ocenianego efektu, analiza ta jednocześnie uprawniała do przeprowadzenia analizy statystycznej przeżycia całkowitego. W momencie prowadzenia oceny, mediana obserwacji wyniosła 32,3 miesiące w grupie KRd oraz 31,5 miesięcy w grupie Rd. Ocena progresji była prowadzona przez niezależną komisję. Wyniki oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przeżycie bez progresji choroby; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE* (Stewart 2015, Spiegel 2018).

Punkt końcowy	KRd N = 396	Rd N = 396	HR (95% CI), p
Stewart 2015 (mediana obserwacji 32,3-31,5 miesiąca)			
PFS, mediana (95% CI) [miesiące]	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)	0,69 (0,57; 0,83) p = 0,0001
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby lub zgon, n (%)	207 (52,3%)	224 (56,6%)	
Spiegel 2018 (mediana obserwacji 48,8-48,0 miesiąca)			
PFS, mediana (95% CI) [miesiące]	26,1 (23,2; 30,3)	16,6 (14,5; 19,4)	0,66 (0,55; 0,78) jednostronne p < 0,001
3-letni PFS, %	38,2%	28,4%	–
5-letni PFS, %	25,6%	17,3%	–

W momencie przeprowadzenia opisywanej analizy, mediana PFS była wyraźnie dłuższa wśród pacjentów otrzymujących schemat leczenia KRd, w porównaniu do chorych otrzymujących schemat Rd: 26,3 (95% CI: 23,3; 30,5) miesiące vs 17,6 (95% CI: 15,0; 20,6) miesiące. Odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów poddanych terapii KRd w porównaniu do schematu kontrolnego, HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,83), p = 0,0001. Ogółem, odnotowany efekt spełnił przyjęte kryteria

wyższości schematu KRd nad Rd, przy ogólnej liczbie odnotowanych zdarzeń 431 (207 vs 224, KRd vs Rd).

Obserwacje te potwierdzono w dłuższym okresie. W momencie kolejnej oceny przeżycia całkowitego, wykonanej z odcięciem danych 28 kwietnia 2017 roku, mediana obserwacji (dla oceny PFS) wynosiła 48,8 miesiący w grupie KRd oraz 48,0 w grupie Rd. Wyniki uaktualnionej oceny PFS (w ocenie lokalnej badaczy), przeprowadzonej w trakcie tej analizy, podsumowano w tabeli powyżej.

W dłuższym okresie obserwacji korzystny efekt terapii KRd dalej był istotny – ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z grupą Rd było niższe o 34%, HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,78), $p < 0,001$ (dla testu jednostronnego). Mediany PFS wyniosły odpowiednio 26,1 (95% CI: 23,2; 30,3) oraz 16,6 (95%CI: 14,5; 19,4) w grupach KRd oraz Rd. Trzyletnie PFS wynosił 38,2% w grupie KRd oraz 28,4% w grupie Rd, natomiast 5-letnie odpowiednio 25,6% oraz 17,3%.

6.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Z uwagi na fakt uzyskania istotnego wyniku oceny PFS w ramach analizy opisaney w publikacji *Stewart 2015*, przeprowadzono również analizę interim przeżycia całkowitego. Odcięcie danych dla tej analizy nastąpiło 16 czerwca 2014 roku, po odnotowaniu 305 zgonów (60% z wymaganych dla analizy końcowej 510 zdarzeń) – mediana okresu obserwacji wyniosła 32,3 miesiący w grupie KRd oraz 31,5 w grupie kontrolnej. Wyniki końcowej oceny przeżycia całkowitego przedstawiono z kolei w publikacji *Siegel 2018*, z datą odcięcia danych 28 kwietnia 2017 roku. W momencie tej analizy odnotowano łącznie 516 zgonów, natomiast mediana okresu obserwacji wyniosła 67,1 miesiący. Dane odnośnie oceny OS podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Przeżycie całkowite - KRd vs Rd; badanie *ASPIRE* (*Stewart 2015*, *Siegel 2018*).

Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI), p
	Liczba zdarzeń (%)		
	KRd N = 396	Rd N = 396	
OS, analiza <i>interim</i> (<i>Stewart 2015</i>)	NO 143 (36,1%)	NO 162 (40,9%)	0,79 (0,63; 0,99) p = 0,04
OS, analiza końcowa (<i>Siegel 2018</i>)	48,3 (42,4; 52,8) 246 (62,1%)	40,4 (33,6; 44,4) 267 (67,4%)	0,794 (0,667; 0,945) jednostronne p = 0,0045
24-miesięczne OS (<i>Stewart 2015</i>)	73,3% (68,6%; 77,5%)	65,0% (59,9%; 69,5%)	-

W analizie *interim* przeżycia całkowitego w badaniu *ASPIRE* mediana przeżycia nie została osiągnięta w żadnej z ocenianych grup, natomiast hazard względny dla zgonu (KRd vs Rd) wyniósł 0,79 (95% CI: 0,63;

0,99), $p = 0,04$. Wyznaczone 2-letnie przeżycie wyniosło 73,3% vs 65,0% odpowiednio w grupach KRd oraz Rd. W końcowej analizie przeżycia mediany zostały osiągnięte w obu analizowanych grupach i mediana przeżycia była o około 8 miesięcy dłuższa w grupie otrzymującej schemat KRd: 48,3 (95% CI: 42,4; 52,8) miesięcy vs 40,4 (95% CI: 33,6; 44,4) miesięcy i schemat KRd istotnie zmniejszał ryzyko zgonu w porównaniu ze schematem Rd: HR = 0,794 (95% CI: 0,667; 0,945), $p = 0,0045$ (jednostronny). Uwzględniając kryteria O'Brien-Fleminga wartość graniczna jednostronnego poziomu istotności wyniosła 0,023). Autorzy analizy przedstawili również dodatkowo wynik obliczeń HR dla porównania obu grup, wykorzystujący prawe cenzorowanie (obliczenia do 18 miesięcy) – tak obliczony HR również wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu, HR = 0,69 (95% CI: 0,51; 0,93).

6.4.3 Przeżycie po progresji choroby i czas do kolejnej terapii (Siegel 2018)

Po zakończeniu leczenia w ramach badania ASPIRE, 284 chorych z grupy KRd oraz 304 z grupy Rd było dalej obserwowanych w ramach oceny długoterminowej. Wśród tych chorych, 182 (64,1%) pacjentów z grupy KRd oraz 211 (69,4%) z grupy Rd otrzymało kolejne leczenie przeciwszpiczakowe. Dane odnośnie czasu do kolejnej terapii oraz przeżycia po progresji podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Przeżycie po progresji choroby; KRd vs Rd; badanie ASPIRE (Siegel 2018).

Punkt końcowy	KRd, N = 182	Rd, N = 211	HR (95% CI), p (test jednostronny)
Mediana (95% CI) czasu do kolejnej terapii [miesiące]	39,0 (31,8; 55,1)	24,4 (20,8; 28,4)	0,65 (0,53; 0,79), p < 0,001
Mediana przeżycia po progresji choroby [miesiące]	13,5 143/167 (85,6%)	14,0 175/200 (87,5%)	1,015 (0,814; 1,267) p = 0,4473

Ogółem, mediana czasu do kolejnej terapii była znacznie dłuższa u pacjentów otrzymujących schemat leczenia KRd w porównaniu do pacjentów leczonych schematem Rd: 39,0 (95% CI: 31,8; 55,1) miesięcy vs 24,4 (95% CI: 20,8; 28,4) miesięcy, HR = 0,65 (95% CI: 0,53; 0,79), $p < 0,001$. Przeżycie całkowite po progresji choroby nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: mediany wyniosły odpowiednio 13,5 oraz 14,0 miesięcy, KRd vs Rd, HR = 1,015 (95% CI: 0,814; 1,267).

6.4.4 Ocena odpowiedzi klinicznej

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie, prowadzonej w ramach badania ASPIRE. Ocenę odpowiedzi na leczenie prowadziła niezależna komisja, nieświadoma interwencji stosowanej u ocenianych pacjentów.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 25. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE* (Stewart 2015).

Punkt końcowy	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
ORR [^]	345*/396 (87,1%, 95% CI: 83,4%; 90,3%)	264*/396 (66,7%, 95% CI: 61,8%; 71,3%)	1,31 (1,21; 1,41) p < 0,0001	0,20 (0,15; 0,26) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita lub lepsza [^]	126/396 (31,8%)	37/396 (9,3%)	3,41 (2,43; 4,78) p < 0,0001	0,22 (0,17; 0,28) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	56/396 (14,1%)	17/396 (4,3%)	3,29 (1,95; 5,57) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,14) NNT = 11 (8; 18) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita	70/396 (17,7%)	20/396 (5,1%)	3,50 (2,17; 5,64) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,17) NNT = 8 (6; 13) p < 0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza [^]	277/396 (69,9%)	160/396 (40,4%)	1,73 (1,51; 1,98) p < 0,0001	0,30 (0,23; 0,36) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Choroba stabilna lub progresja choroby	14/396 (3,5%)	59/396 (14,9%)	0,24 (0,13; 0,42) p < 0,0001	-0,11 (-0,15; -0,07) NNT = 9 (7; 14) p < 0,0001
Częstość korzyści klinicznej (CBR) [^]	359*/396 (90,9%, 95% CI: 87,6%; 93,6%)	302*/396 (76,3%, 95% CI: 71,8%; 80,4%)	1,19 (1,12; 1,27) p < 0,0001	0,14 (0,09; 0,19) NNT = 7 (6; 11) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w publikacji Stewart 2015 dla porównania częstości występowania odpowiedzi klinicznej ogółem (ORR), odpowiedzi całkowitej lub lepszej, odpowiedzi bardzo dobrej częściowej lub lepszej oraz korzyści klinicznej (CBR) podano wartość p < 0,001.

Terapia KRd zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w każdej ze zdefiniowanych kategorii – w szczególności, prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) było wyższe o około 30% wśród pacjentów otrzymujących KRd, w porównaniu do chorych leczonych Rd: RB = 1,31 (95% CI: 1,21; 1,41), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001. Zaznaczyć należy również, że leczenie KRd istotnie zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej – ponad 3-krotnie w porównaniu do terapii Rd, RB = 3,29 (95% CI: 1,95; 5,57), NNT = 11 (95% CI: 8; 18), p < 0,0001. Odnotowano także istotny wzrost prawdopodobieństwa uzyskania korzyści klinicznej (CBR) po zastosowaniu schematu KRd: RB = 1,19 (95% CI: 1,12; 1,27), NNT = 7 (95% CI: 6; 11), p < 0,0001.

Autorzy badania *ASPIRE* podali również dodatkowe informacje odnośnie czasu do uzyskania odpowiedzi oraz czasu jej trwania – zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 26. Dodatkowe parametry oceny odpowiedzi klinicznej - czas do odpowiedzi oraz długość odpowiedzi; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE* (Stewart 2015).

Punkt końcowy	KRd	Rd
Czas do odpowiedzi [miesiące]	średnia (SD): 1,6 (1,4) mediana: 1,0	średnia (SD): 2,3 (2,4) mediana: 1,0
Długość odpowiedzi, mediana (95% CI) [miesiące]	28,6 (24,9; 31,3)	21,2 (16,7; 25,8)

Ogółem, pacjenci otrzymujący schemat KRd uzyskiwali odpowiedź średnio po 1,6 miesiącu, w porównaniu do 2,3 miesiący w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania odpowiedzi była dłuższa w grupie otrzymującej leczenie KRd: 28,6 (95% CI: 24,9; 31,3) miesiący w porównaniu do 21,2 (95% CI: 16,7; 25,8) miesiący w grupie Rd.

6.4.5 Jakość życia

Informacja na temat oceny jakości życia z badania *ASPIRE* odnaleziono w publikacjach *Dimopoulos 2017a*, *Stewart 2015* i *Stewart 2016*.

W publikacji *Stewart 2015* podano, że jakość życia związana ze zdrowiem poprawiła się znamienne w grupie KRd w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,001$) – zmiany w poszczególnych cyklach podsumowano w kolejnej tabeli. Wskazano też, że minimalna klinicznie istotna różnica dla porównania między grupami w skali EORTC QLQ-C30, która wynosi 5 pkt., została przekroczona w cyklu 12. (5,6 pkt), a w cyklu 18. została prawie osiągnięta (4,8 pkt).

Tabela 27. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30; KRd vs Rd (Stewart 2015).

Wizyta	KRd (średnia punktacja EORTC QLQ-C30)	Rd (średnia punktacja EORTC QLQ-C30)	MD (SE, 95% CI) (LSM)	p
Liczba chorych z co najmniej jedną ocenę w cyklu 1., 3., 6., 12. i 16. – odpowiednio 365 vs 348				
Dzień 1. cyklu 3	60,44	57,33	3,20 (1,369, 0,52; 5,89)	0,019
Dzień 1. cyklu 6	52,64	59,30	3,34 (1,443, 0,51; 6,17)	0,021
Dzień 1. cyklu 12	62,32	56,75	5,56 (1,605, 2,42; 8,71)	< 0,001
Dzień 1. cyklu 18	63,35	58,54	4,81 (1,793, 1,29; 8,33)	0,007

Bardziej szczegółową ocenę jakości życia zaprezentowano w publikacji *Stewart 2016*. Dane te zebrano w poniższej tabeli – badacze zaznaczyli, że odsetek chorych, którzy wypełnili kwestionariusz EORTC QLQ-C30 wynosił 94,1% na początku próby i odsetek ten był podobny między grupami. Z kolei w trakcie trwania badania wyższy odsetek wypełnienia kwestionariusza wykazywali pacjenci z grupy KRd, ponieważ chorzy z grupy kontrolnej kończyli zgodnie z przewidywaniami prowadzoną terapię wcześniej (mediana

czasu leczenia wynosiła 88,0 tygodnia w grupie KRd i 57,0 tygodnia w grupie Rd). Odsetek chorych, którzy wypełnili kwestionariusz EORTC QLQ-C30 w cyklu 18. wyniósł 86,6% dla KRd i 79,6% dla Rd.

Tabela 28. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30; KRd vs Rd (Stewart 2016).

Wizyta	KRd, N	Rd, N	MD (95% CI) (LSM)	p
Ogólna ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30				
Ogółem	365	348	4,23 (2,09; 6,37)	< 0,001
Domena funkcjonowania fizycznego				
Cykl 3	357	338	0,51 (-1,83; 2,85)	0,67
Cykl 6	237	284	2,17 (-0,28; 4,62)	0,08
Cykl 12	256	212	1,49 (-1,19; 4,17)	0,27
Cykl 18	227	148	0,88 (-2,05; 3,81)	0,56
Ogółem	365	348	1,26 (-0,74; 3,26)	0,22
Domena funkcjonowania społecznego				
Cykl 3	357	337	-0,23 (-3,80; 3,34)	0,90
Cykl 6	326	284	1,07 (-2,69; 4,83)	0,58
Cykl 12	256	212	3,93 (-0,25; 8,10)	0,07
Cykl 18	227	148	4,47 (-0,16; 9,11)	0,06
Ogółem	365	348	2,31 (-0,57; 5,19)	0,12
Domena oceniająca objawy – zmęczenie				
Cykl 3	357	338	0,40 (-2,58; 3,39)	0,79
Cykl 6	327	284	-0,04 (-3,18; 3,10)	0,98
Cykl 12	256	212	-1,16 (-4,64; 2,31)	0,51
Cykl 18	227	148	-1,05 (-4,90; 2,80)	0,59
Ogółem	365	348	-0,46 (-2,92; 1,99)	0,71
Domena oceniająca objawy – nudności/wymioty				
Cykl 3	357	338	-0,86 (-2,56; 0,83)	0,32
Cykl 6	327	284	-0,30 (-2,10; 1,49)	0,74
Cykl 12	256	212	-0,40 (-2,44; 1,63)	0,70
Cykl 18	227	148	-0,35 (-2,65; 1,95)	0,77
Ogółem	365	348	-0,48 (-1,71; 0,75)	0,44
Domena oceniająca objawy – ból				
Cykl 3	357	338	-2,02 (-5,32; 1,28)	0,23
Cykl 6	326	284	-1,47 (-4,94; 1,99)	0,40
Cykl 12	256	212	-0,68 (-4,49; 3,14)	0,73

Wizyta	KRd, N	Rd, N	MD (95% CI) (LSM)	p
Cykl 18	227	148	0,08 (-4,12; 4,29)	0,97
Ogółem	365	348	-1,02 (-3,77; 1,73)	0,47
Domena oceniająca objawy – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem				
Cykl 3	352	331	1,33 (-0,56; 3,22)	0,17
Cykl 6	324	284	-0,09 (-2,07; 1,88)	0,93
Cykl 12	254	211	-1,58 (-3,76; 0,59)	0,15
Cykl 18	223	146	-1,52 (-3,92; 0,89)	0,22
Ogółem	365	347	-0,47 (-2,05; 1,12)	0,56
Domena oceniająca objawy choroby				
Cykl 3	353	332	-1,51 (-3,86; 0,84)	0,21
Cykl 6	324	284	-1,87 (-4,33; 0,59)	0,14
Cykl 12	255	211	-2,09 (-4,81; 0,62)	0,13
Cykl 18	223	147	-1,88 (-4,89; 1,13)	0,22
Ogółem	365	347	-1,84 (-3,79; 0,12)	0,07

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w poszczególnych domenach skali EORTC QLQ-C30, ale różnica w jej wyniku ogólnym wskazywała na korzyść KRd w porównaniu do Rd pod względem oceny jakości życia analizowanych pacjentów, MD = 4,23 (95% CI: 2,09; 6,37), $p < 0,001$.

W publikacji *Stewart 2016* podano też informacje na temat odsetka chorych, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (≥ 5 pkt.), jak i różnicę w wysokości ≥ 15 pkt. w ogólnej ocenie jakości życia za pomocą skali EORTC QLQ-C30. Odsetki te były dla obu tych różnic były istotnie większe podczas terapii KRd w porównaniu do Rd w cyklu 12. i 18. – dla tego ostatniego OR wyniósł odpowiednio 2,17 (95% CI: 1,49; 3,15), $p < 0,001$ i 1,81 (95% CI: 1,20; 2,73), $p < 0,01$. Szczegółowe informacje na temat wyników w danych cyklach leczenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30; KRd vs Rd (*Stewart 2016*).

Wizyta	KRd (%)	Rd (%)	OR (95% CI)	p
≥ 5 pkt. różnicy w ogólnej ocenie jakości życia za pomocą skali EORTC QLQ-C30				
Cykl 3 (N = 125 vs N = 103)	31,6%	26,0%	1,32 (0,87; 1,80)	0,08
Cykl 6 (N = 123 vs N = 101)	31,1%	25,5%	1,32 (0,97; 1,81)	0,08
Cykl 12 (N = 101 vs N = 69)	25,5%	17,4%	1,62 (1,15; 2,28)	< 0,01

Wizyta	KRd (%)	Rd (%)	OR (95% CI)	p
Cykl 18 (N = 96 vs N = 51)	24,2%	12,9%	2,17 (1,49; 3,15)	< 0,001
≥ 15 pkt. różnicy w ogólnej ocenie jakości życia za pomocą skali EORTC QLQ-C30				
Cykl 3 (N = 89 vs N = 71)	22,5%	17,9%	1,34 (0,94; 1,90)	0,11
Cykl 6 (N = 90 vs N = 76)	22,7%	19,2%	1,24 (0,88; 1,75)	0,22
Cykl 12 (N = 79 vs N = 49)	19,9%	12,4%	1,77 (1,20; 2,61)	< 0,01
Cykl 18 (N = 70 vs N = 42)	17,7%	10,6%	1,81 (1,20; 2,73)	< 0,01

Dodatkowo w publikacji *Dimopoulos 2017a* zaprezentowano analizę jakości życia w zależności od wieku (< 70 lat i ≥ 70 lat). Autorzy podali, że w podgrupie chorych młodszych obserwowano większą poprawę w ocenie EORTC QLQ-C30 podczas terapii KRd w porównaniu do leczenia Rd we wszystkich analizowanych cyklach (3., 6., 12. i 18.). Z kolei wśród pacjentów starszych w cyklu 3., 12. i 18. zarówno w grupie KRd, jak i Rd stwierdzono pogorszenie jakości życia (średnie wyniki były zbliżone do wyjściowych w cyklu 6.). Badacze zaznaczyli, że wyniki w podgrupie ≥ 70 lat należy traktować z ostrożnością z uwagi na małą liczebność grup (np. w cyklu 18. Ocenie poddano 50 pacjentów z grupy KRd i 38 chorych z grupy kontrolnej).

6.4.6 Analiza skuteczności po 18 miesiącach terapii KRd vs Rd

Zgodnie z protokołem badania *ASPIRE* chorzy z grupy KRd otrzymywali schemat leczenia karfilzomib + lenalidomid + deksametazon przez 18 cykli (18 miesięcy), po czym w przypadku braku progresji choroby (lub innych przyczyn zakończenia terapii) kontynuowali leczenie schematem Rd [lenalidomid + deksametazon]. Natomiast w grupie Rd chorzy przez cały okres badania otrzymywali schemat leczenia lenalidomid + deksametazon. Zgodnie z założeniami protokołu leczenie karfilzomibem przerwano po 18 cyklach, ponieważ w momencie rozpoczęcia badania *ASPIRE* dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa karfilzomibu nie były jeszcze dostępne. Z powodu zakończenia leczenia karfilzomibem po 18 cyklach, nie określono optymalnego czasu trwania leczenia schematem KRd. W publikacji *Dimopoulos 2018* przeprowadzono analizę *post hoc* do badania *ASPIRE* w celu porównania bezpieczeństwa i skuteczności schematu leczenia KRd ze schematem Rd po 18 miesiącach od randomizacji (tj. najpóźniej w momencie, który umożliwił bezpośrednie porównanie schematu KRd z Rd). Wyniki analizy przedstawiono

w kolejnych rozdziałach. Każdorazowo wyniki istotne statystycznie (IS) przedstawiono pogrubioną czcionką.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy HR pomiędzy schematem KRd vs Rd dla przeżycia bez progresji choroby. Przedstawiono wyniki dla głównej analizy PFS (mediana okresu obserwacji powyżej 30 miesięcy) oraz dla 18 miesięcy terapii, z ostatniego momentu, gdy chorzy z grupy KRd otrzymywali jeszcze karfilzomib.

Tabela 30. Przeżycie bez progresji choroby w populacji ITT badania *ASPIRE* i wybranych podgrupach – wyniki po 18 miesiącach terapii; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE* (*Dimopoulos 2018*).

		18 mies. od randomizacji HR (95% CI) [KRd vs Rd]	Całe badanie <i>ASPIRE</i> (<i>Stewart 2015</i>) HR (95% CI) [KRd vs Rd]
Cała populacja badania <i>ASPIRE</i>		0,58 (0,46; 0,72); IS	0,69 (0,57; 0,83); IS
Wyjściowe ryzyko cyto-genetyczne	Wysokie [^]	0,56 (0,31; 0,99); IS	0,70 (0,43; 1,16); NS
	Standardowe	0,54 (0,37; 0,80); IS	0,66 (0,48; 0,90); IS
Liczba wcześniejszych linii terapii	1	0,58 (0,41; 0,82); IS	0,71 (0,53; 0,96); IS
	2	0,65 (0,44; 0,97); IS	0,75 (0,54; 1,04); NS
	3	0,53 (0,34; 0,84); IS	0,68 (0,47; 1,00); NS
Wcześniejsza terapia bortezomibem	Tak	0,59 (0,45; 0,78); IS	0,70 (0,56; 0,88); IS
	Nie	0,58 (0,39; 0,86); IS	0,73 (0,52; 1,02); NS

[^] wysokie ryzyko cytogenetyczne definiowane jako obecność mutacji t(4;14), t(14;16) lub del(17p) w $\geq 60\%$ komórek plazmatycznych. Wyjściowo 12,1% pacjentów leczonych KRd i 13,1% pacjentów leczonych Rd miało cytogenetykę wysokiego ryzyka.

W całej populacji badania *ASPIRE* hazard względny wystąpienia progresji lub zgonu w grupie KRd w porównaniu do Rd wyniósł HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,83), podczas gdy w okresie 18 miesięcy od randomizacji HR dla PFS wyniósł HR = 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72), wykazując większą korzyść dla karfilzomibu. W okresie 18 miesięcy od randomizacji analizy w podgrupach wykazały również istotne statystycznie wyniki HR dla PFS na korzyść schematu KRd względem Rd w podgrupach chorych zarówno z wysokim jak i standardowym ryzykiem cytogenetycznym, odpowiednio HR = 0,56 (95% CI: 0,31; 0,99) i HR = 0,54 (95% CI: 0,37; 0,80), u chorych z jedną [HR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,82)], dwoma [HR = 0,65 (95% CI: 0,44; 0,97)] i trzema [HR = 0,53 (95% CI: 0,34; 0,84)] wcześniejszymi liniami terapii, a także u chorych leczonych wcześniej bortezomibem, HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,78), i pacjentów nie otrzymujących tego leku, HR = 0,58 (95% CI: 0,39; 0,86). Podczas gdy w analizie końcowej PFS wyniki istotne statystycznie uzyskano w podgrupach chorych ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym, jedną wcześniejszą linią terapii i u chorych leczonych wcześniej bortezomibem. Liczbowo wartości poszczególnych HR były mniejsze w okresie 18 miesięcy od randomizacji w porównaniu z wartościami HR dla odpowiadających podgrup z końcowej analizy PFS.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

W całym badaniu *ASPIRE* łącznie 126 (31,9%) pacjentów w ramieniu KRd i 37 (9,3%) w ramieniu Rd jako najlepszą odpowiedź na leczenie osiągnęło przynajmniej odpowiedź całkowitą (\geq CR), przy medianie czasu od rozpoczęcia leczenia do uzyskania \geq CR wynoszącej 6,7 miesiąca dla KRd i 8,3 miesięcy dla Rd.

W ciągu 30 miesięcy leczenia odsetki chorych uzyskujących odpowiedź \geq CR wzrosły zarówno u pacjentów leczonych schematem KRd, jak i Rd, ale odsetki \geq CR były wyższe dla grupy KRd w porównaniu z Rd we wszystkich punktach czasowych (szczegółowe dane zawiera tabela poniżej). Po 18 miesiącach od randomizacji 28,6% pacjentów otrzymujących schemat KRd vs 7,7% pacjentów leczonych schematem Rd osiągnęło \geq CR. Autorzy analizy zwrócili uwagę, że w ciągu pierwszych 9 do 12 miesięcy leczenia wystąpiła wyraźna różnica między krzywymi dla odsetka chorych uzyskujących \geq CR u pacjentów leczonych KRd i Rd, z szybko rosnącymi odsetkami \geq CR w ramieniu KRd. W okresie się od 12 do 18 miesięcy krzywe odsetków z \geq CR u pacjentów leczonych KRd i Rd dalej oddziaływały się coraz bardziej, a następnie (po 18 miesiącu, kiedy wycofano karfilzomib) pozostały w przybliżeniu równoległe do siebie.

Tabela 31. Odsetek pacjentów uzyskujących \geq CR; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE* (Dimopoulos 2018).

Okres leczenia [miesiące]	Skumulowana częstość \geq CR [%] ^		Różnica odsetków KRd - Rd [p.p.]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	KRd, N = 392	Rd, N = 389			
3	12 (3,1%)	3 (0,8%)	2,3	3,97 (1,13; 13,96) p = 0,0316	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 44 (24; 267) p = 0,0190
6	53 (13,5%)	12 (3,1%)	10,4	4,38 (2,38; 8,07) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,14) NNH = 10 (8; 16) p < 0,0001
9	82 (20,9%)	19 (4,9%)	16,0	4,28 (2,65; 6,91) p < 0,0001	0,16 (0,11; 0,21) NNH = 7 (5; 9) p < 0,0001
12	95 (24,2%)	26 (6,7%)	17,5	3,63 (2,41; 5,47) p < 0,0001	0,18 (0,13; 0,22) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001
15	107 (27,3%)	28 (7,2%)	20,1	3,79 (2,56; 5,61) p < 0,0001	0,20 (0,15; 0,25) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
18	112 (28,6%)	30 (7,7%)	20,9	3,70 (2,54; 5,41) p < 0,0001	0,21 (0,16; 0,26) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
21	116 (29,6%)	32 (8,2%)	21,4	3,60 (2,50; 5,18) p < 0,0001	0,21 (0,16; 0,27) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
24	120 (30,6%)	35 (9,0%)	21,6	3,40 (2,40; 4,83) p < 0,0001	0,22 (0,16; 0,27) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001

Okres leczenia [miesiące]	Skumulowana częstość \geq CR [%] ^		Różnica odsetków KRd - Rd [p.p.]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	KRd, N = 392	Rd, N = 389			
27	122 (31,1%)	36 (9,3%)	21,8	3,36 (2,38; 4,74) p < 0,0001	0,22 (0,16; 0,27) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
30	125 (31,9%)	36 (9,3%)	22,6	3,45 (2,44; 4,86) p < 0,0001	0,23 (0,17; 0,28) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ populacja analizy bezpieczeństwa (mITT).

Analiza w podgrupach chorych uzyskujących \geq CR (przynajmniej całkowitą odpowiedź jako najlepszą odpowiedź) lub $<$ CR (uzyskujących odpowiedź mniejszą niż całkowitą) wykazała, że chorzy leczeni schematem KRd, którzy osiągnęli \geq CR, mieli wyższe prawdopodobieństwo braku zdarzenia PFS (EFS, z ang. *event-free rates*) w porównaniu z pacjentami leczonymi KRd, którzy osiągnęli $<$ CR. Przeżywalność bez zdarzenia PFS dla pacjentów uzyskujących \geq CR w poszczególnych miesiącach wynosiła 96,2%, 87,4%, 78,5%, 67,4% i 55,4% odpowiednio po 6, 12, 18, 24 i 30 miesiącach od randomizacji, a przeżywalność bez zdarzenia PFS dla pacjentów uzyskujących $<$ CR wyniosło w poszczególnych miesiącach 85,0%, 67,7%, 55,1%, 43,1% i 35,8% odpowiednio po 6, 12, 18, 24 i 30 miesiącach od randomizacji.

W publikacji podano, że w podgrupach pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, z wcześniejszą ekspozycją na bortezomib i jednej lub większej liczbie wcześniejszych linii terapii, u chorych leczonych schematem KRd, którzy osiągnęli \geq CR, odsetki chorych z brakiem zdarzenia PFS we wszystkich obserwowalnych punktach czasowych od randomizacji były wyższe niż u pacjentów otrzymujących schemat KRd, którzy osiągnęli $<$ CR.

6.5 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa wykonano w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W kolejnych rozdziałach przedstawiono opis bezpieczeństwa z głównej publikacji badania *ASPIRE – Stewart 2015*, prezentującej wyniki z etapu analizy *interim* o okresie obserwacji o medianie wynoszącej 32,3 miesiące w grupie KRd i 31,5 miesięcy w grupie Rd (odcięcie danych: 16.06.2014 r.). Dla tego okresu mediana czasu leczenia w grupie KRd wyniosła 88,0 tygodni (zakres: 1,0-185,0), a w grupie Rd 57,0 tygodni (zakres: 1,0-201,0).

Ponadto, w oddzielnym rozdziale przedstawiono również wyniki zaktualizowanej oceny bezpieczeństwa z etapu końcowej analizy przeżycia (odcięcie danych: 28.04.2017 r.; publikacja *Siegel 2018*), a także wyniki oceny bezpieczeństwa z okresu 18 miesięcy obserwacji po randomizacji (analiza *post hoc*; publikacja *Dimopoulos 2018*). Dodatkowo zaprezentowano wyniki analizy zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym z publikacji *Chari 2018*.

Wyniki istotne statystycznie każdorazowo zaznaczano pogrubioną czcionką.

Natomiast rezultaty oceny bezpieczeństwa w podgrupach z publikacji *Facon 2020*, *Mateos 2018*, *Avet-Loiseau 2016*, *Dimopoulos 2017a*, *Dimopoulos 2017b* i *Hari 2017* zamieszczono w załączniku.

6.5.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych (AEs) odnotowanych u przynajmniej 20% pacjentów w którejkolwiek z grup oraz zdarzenia specjalnego zainteresowania.

Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Stewart 2015, suplement)*.

Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane związane z układem krwiotwórczym				
Niedokrwistość	167/392 (42,6%)	155/389 (39,8%)	1,07 (0,90; 1,26) p = 0,4343	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4338
Neutropenia	148/392 (37,8%)	131/389 (33,7%)	1,12 (0,93; 1,35) p = 0,2350	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2338
Małopłytkowość	114/392 (29,1%)	88/389 (22,6%)	1,29 (1,01; 1,63) p = 0,0404	0,06 (0,00; 0,13) NNH = 16 (8; 298) p = 0,0387

Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z układem krwiotwórczym				
Biegunka	166/392 (42,3%)	131/389 (33,7%)	1,26 (1,05; 1,51) p = 0,0131	0,09 (0,02; 0,15) NNH = 12 (7; 53) p = 0,0122
Zmęczenie	129/392 (32,9%)	119/389 (30,6%)	1,08 (0,88; 1,32) p = 0,4870	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4866
Kaszel	113/392 (28,8%)	67/389 (17,2%)	1,67 (1,28; 2,19) p = 0,0002	0,12 (0,06; 0,17) NNH = 9 (6; 18) p = 0,0001
Gorączka	112/392 (28,6%)	81/389 (20,8%)	1,37 (1,07; 1,76) p = 0,0128	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 13 (8; 58) p = 0,0117
Zakażenie górnych dróg oddechowych	112/392 (28,6%)	75/389 (19,3%)	1,48 (1,15; 1,92) p = 0,0027	0,09 (0,03; 0,15) NNH = 11 (7; 30) p = 0,0022
Hipokaliemia	108/392 (27,6%)	52/389 (13,4%)	2,06 (1,53; 2,78) p < 0,0001	0,14 (0,09; 0,20) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
Kurcze mięśni	104/392 (26,5%)	82/389 (21,1%)	1,26 (0,98; 1,62) p = 0,0750	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,0731
Obrzęki obwodowe	85/392 (21,7%)	75/389 (19,3%)	1,12 (0,85; 1,48) p = 0,4059	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4051
Zapalenie nosa i gardła	84/392 (21,4%)	63/389 (16,2%)	1,32 (0,99; 1,78) p = 0,0629	0,05 (0,00; 0,11) p = 0,0607
Zaparcia	79/392 (20,2%)	67/389 (17,2%)	1,17 (0,87; 1,57) p = 0,2946	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,2933
Bóle pleców	67/392 (17,1%)	78/389 (20,1%)	0,85 (0,63; 1,14) p = 0,2884	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2873
Inne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)				
Duszność	76/392 (19,4%)	58/389 (14,9%)	1,30 (0,95; 1,78) p = 0,0986	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,0963
Neuropatia obwodowa [^]	67/392 (17,1%)	66/389 (17,0%)	1,01 (0,74; 1,37) p = 0,9629	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9629
Nadciśnienie tętnicze	56/392 (14,3%)	27/389 (6,9%)	2,06 (1,33; 3,19) p = 0,0012	0,07 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 33) p = 0,0008
Ostra niewydolność nerek [@]	33/392 (8,4%)	28/389 (7,2%)	1,17 (0,72; 1,90) p = 0,5256	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5249
Podwyższony poziom kreatyniny	26/392 (6,6%)	18/389 (4,6%)	1,43 (0,80; 2,57) p = 0,2272	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2235
Niewydolność serca [#]	25/392 (6,4%)	16/389 (4,1%)	1,55 (0,84; 2,86) p = 0,1599	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1551

Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakrzepica żył głębokich	26/392 (6,6%)	15/389 (3,9%)	1,72 (0,93; 3,20) p = 0,0863	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0810
Choroba niedokrwienne serca [§]	23/392 (5,9%)	18/389 (4,6%)	1,27 (0,70; 2,31) p = 0,4385	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4368
Zatorowość płucna	14/392 (3,6%)	9/389 (2,3%)	1,54 (0,68; 3,52) p = 0,3027	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2978
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy ^{&}	11/392 (2,8%)	13/389 (3,3%)	0,84 (0,38; 1,85) p = 0,6649	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6645
Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	234*/392 (59,7%)	209*/389 (53,7%)	1,11 (0,98; 1,26) p = 0,0933	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0919
Zgony				
<u>Zgon</u>	27*/392 (6,9%)	27*/389 (6,9%)	0,99 (0,59; 1,66) p = 0,9767	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9767
Zgon związany z leczeniem	6/392 (1,5%*)	8/389 (2,1%*)	0,74 (0,26; 2,13) p = 0,5811	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5798
Zgon w przebiegu zawału serca	3/392 (0,8%*)	1/389 (0,3%*)	2,98 (0,31; 28,50) p = 0,3438	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,3186
Zgon w przebiegu niewydolności serca	1/392 (0,3%*)	3/389 (0,8%*)	0,33 (0,03; 3,17) p = 0,3371	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,3130
Zgon w przebiegu posocznicy	3/392 (0,8%*)	2/389 (0,5%*)	1,49 (0,25; 8,86) p = 0,6620	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6596

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] pojęcie neuropatii obwodowej obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciową, polineuropatię, neuralgię, obwodową neuropatię ruchową, zaburzenia czuciowo-ruchowe (*sensorimotor disorder*), utratę czucia (*sensory loss*) i neuropatię toksyczną;

[@] pojęcie ostrej niewydolności nerek obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): ostrą niewydolność nerek, niewydolność nerek, upośledzenie funkcji nerek, azotemię, oligurię, bezmocz (anurię), nefropatię toksyczną i przednerkową niewydolność nerek;

[#] pojęcie niewydolności serca obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, obrzęk płuc, przekrwienie wątroby (*hepatic congestion*), niewydolność krążeniowo-oddechową, ostry obrzęk płuc, ostrą niewydolność serca i prawokomorową niewydolność serca;

[§] pojęcie choroby niedokrwiennej serca obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, podwyższony poziom kinazy kreatynowej (CK) we krwi, chorobę wieńcową, niedokrwienie mięśnia sercowego, niedrożność (*occlusion*) tętnicy wieńcowej, podwyższony poziom troponiny we krwi, podwyższony poziom troponiny T we krwi, ostry zespół wieńcowy, nieprawidłowości w próbie wysiłkowej, zespół takotsubo (kardiomiopatia indukowana stresem), dławicę niestabilną, zwężenie tętnicy wieńcowej, zaburzenia w obrębie ST-T w badaniu EKG i nieprawidłowy załamek T w badaniu EKG;

[&] pojęcie drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): zespół mielodysplastyczny, ostrą białaczkę szpikową, nowotwór złośliwy okrężnicy, nowotwór złośliwy okrężnicy i odbytnicy, nowotwór złośliwy wątroby, ostrą białaczkę limfoblastyczną, gruczolakoraka, nowotwór -przewodu pokarmowego (*gastrointestinal neoplasm*), nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, czerniak złośliwy, nowotwór złośliwy opłucnej, przerzutowego raka trzustki, niedrobnokomórkowego raka płuca, gruczolakoraka trzustki, nowotwór złośliwy odbytu i raka przejściowokomórkowego.

W badaniu *ASPIRE* wśród zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwiotwórczym zgłaszano niedokrwistość (42,6% vs 39,8%, odpowiednio KRd vs Rd), neutropenię (37,8% vs 33,7%) i małopłytkowość (29,1% vs 22,6%). Spośród nich istotne statystycznie różnice między grupami stwierdzono tylko dla małopłytkowości, której ryzyko wystąpienia było znamienne większe w grupie KRd względem Rd, RR = 1,29 (95% CI: 1,01; 1,63), NNH = 16 (95% CI: 8; 298), p = 0,0404.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

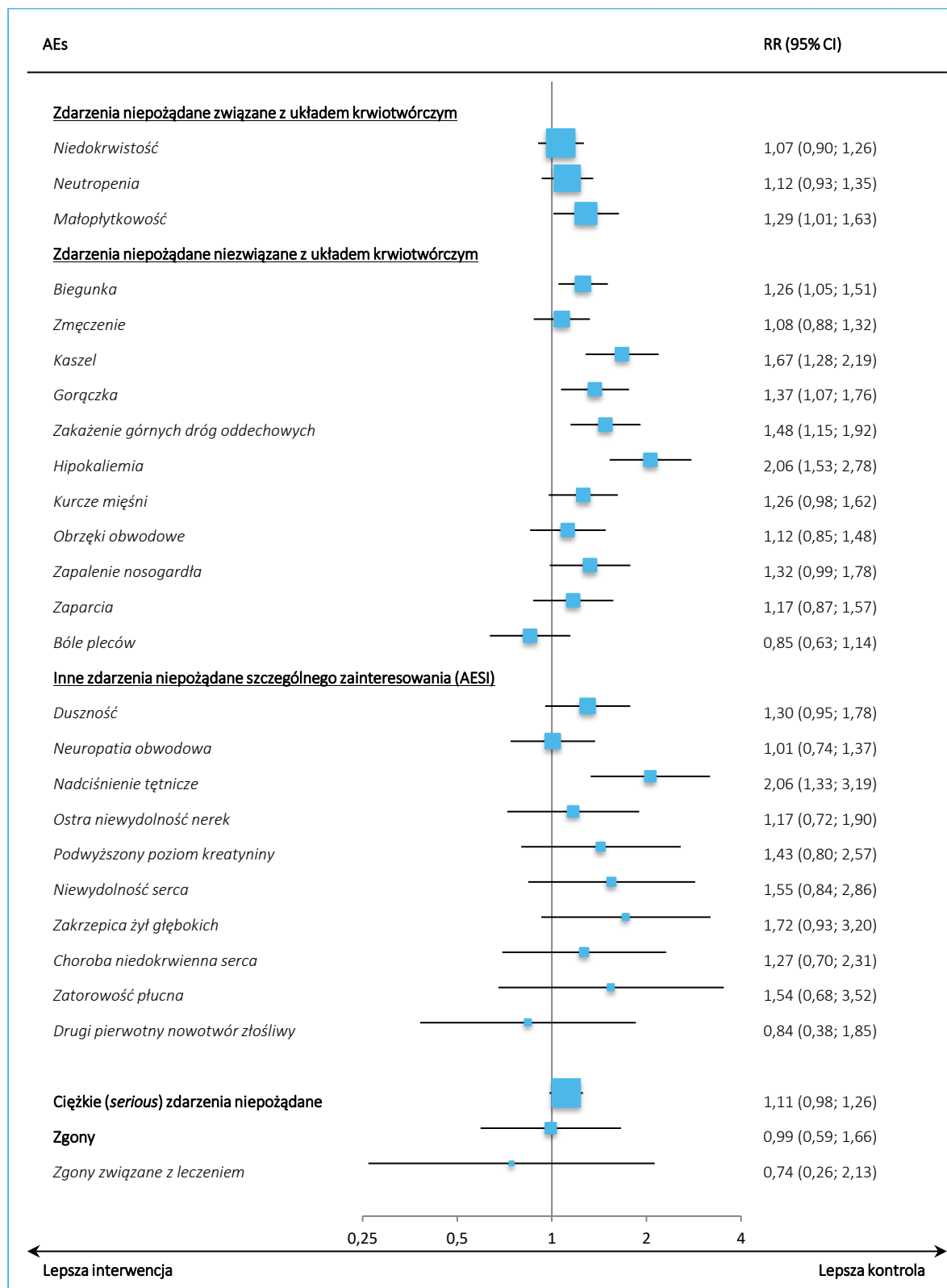
Najczęstszymi odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi niezwiązanymi z układem krwiotwórczym były biegunka (42,3% vs 33,7%, odpowiednio KRd vs Rd) i zmęczenie (32,9% vs 30,6%). Leczenie schematem KRd w porównaniu do stosowania schematu Rd wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- Biegunka: 42,3% vs 33,7%, RR = 1,26 (95% CI: 1,05; 1,51), NNH = 12 (95% CI: 7; 53), p = 0,0131;
- Kaszel: 28,8% vs 17,2%, RR = 1,67 (95% CI: 1,28; 2,19), NNH = 9 (95% CI: 6; 18), p = 0,0002;
- Gorączka: 28,6% vs 20,8%, RR = 1,37 (95% CI: 1,07; 1,76), NNH = 13 (95% CI: 8; 58), p = 0,0128;
- Zakażenie górnych dróg oddechowych: 28,6% vs 19,3%, RR = 1,48 (95% CI: 1,15; 1,92), NNH = 11 (95% CI: 7; 30), p = 0,0027;
- Hipokaliemia: 27,6% vs 13,4%, RR = 2,06 (95% CI: 1,53; 2,78), NNH = 8 (95% CI: 6; 12), p < 0,0001.

Wśród pozostałych zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI) najczęściej raportowano duszność (19,4% vs 14,9%, odpowiednio KRd vs Rd), neuropatię obwodową (17,1% vs 17,0%) i nadciśnienie tętnicze (14,3% vs 6,9%). Tylko w przypadku nadciśnienia tętniczego wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazując istotnie większe ryzyko jego wystąpienia w grupie KRd w porównaniu do Rd, RR = 2,06 (95% CI: 1,33; 3,19), NNH = 14 (95% CI: 9; 33), p = 0,0012.

W grupie KRd zdarzenia niepożądane skutkowały redukcją dawki karfilzomibu u 11,0% pacjentów i redukcją lenalidomidu u 43,4% pacjentów, natomiast w grupie Rd dawka lenalidomidu była zmniejszona w wyniku zaistniałych AEs u 39,1% chorych.

Wykres 9. Zdarzenia niepożądane związane i niezwiązane z układem krwiotwórczym, inne AEs specjalnego zainteresowania, zgony; KRd vs Rd; badanie ASPIRE (Stewart 2015, suplement).



6.5.2 Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych (AEs) o nasileniu przynajmniej 3 stopnia.

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia; KRd vs Rd; badanie ASPIRE (Stewart 2015, suplement).

AEs ≥ 3 stopnia	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	328*/392 (83,7%)	314*/389 (80,7%)	1,04 (0,97; 1,11) p = 0,2811	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2803
Zdarzenia związane z układem krwiotwórczym				
Niedokrwistość	70/392 (17,9%)	67/389 (17,2%)	1,04 (0,76; 1,41) p = 0,8160	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8159
Neutropenia	116/392 (29,6%)	103/389 (26,5%)	1,12 (0,89; 1,40) p = 0,3333	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3324
Małopłytkowość	65/392 (16,6%)	48/389 (12,3%)	1,34 (0,95; 1,90) p = 0,0938	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0912
Zdarzenia niezwiązane z układem krwiotwórczym				
Biegunka	15/392 (3,8%)	16/389 (4,1%)	0,93 (0,47; 1,86) p = 0,8375	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8375
Zmęczenie	30/392 (7,7%)	25/389 (6,4%)	1,19 (0,71; 1,99) p = 0,5037	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5028
Kaszel	1/392 (0,3%)	0/389 (0,0%)	2,98 (0,12; 72,86) p = 0,5037	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Gorączka	7/392 (1,8%)	2/389 (0,5%)	3,47 (0,73; 16,61) p = 0,1190	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0947
Zakażenie górnych dróg oddechowych	7/392 (1,8%)	4/389 (1,0%)	1,74 (0,51; 5,88) p = 0,3754	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3684
Hipokaliemia	37/392 (9,4%)	19/389 (4,9%)	1,93 (1,13; 3,30) p = 0,0158	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 105) p = 0,0132
Kurcze mięśni	4/392 (1,0%)	3/389 (0,8%)	1,32 (0,30; 5,87) p = 0,7127	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7116
Obrzęki obwodowe	5/392 (1,3%)	2/389 (0,5%)	2,48 (0,48; 12,71) p = 0,2757	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2578
Zapalenie nosa i gardła	1/392 (0,3%)	0/389 (0,0%)	2,98 (0,12; 72,86) p = 0,5037	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zaparcia	1/392 (0,3%)	2/389 (0,5%)	0,50 (0,05; 5,45) p = 0,5665	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5589
Bóle pleców	5/392 (1,3%)	8/389 (2,1%)	0,62 (0,20; 1,88) p = 0,3983	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3938

AEs ≥ 3 stopnia	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Inne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania				
Duszność	11/392 (2,8%)	7/389 (1,8%)	1,56 (0,61; 3,98) p = 0,3528	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3479
Neuropatia obwodowa [^]	10/392 (2,6%)	12/389 (3,1%)	0,83 (0,36; 1,89) p = 0,6526	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6522
Nadciśnienie	17/392 (4,3%)	7/389 (1,8%)	2,41 (1,01; 5,75) p = 0,0473	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 40 (21; 790) p = 0,0391
Ostra niewydolność nerek [@]	13/392 (3,3%)	12/389 (3,1%)	1,08 (0,50; 2,33) p = 0,8542	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8542
Podwyższony poziom kreatyniny	4/392 (1,0%)	1/389 (0,3%)	3,97 (0,45; 35,35) p = 0,2166	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1796
Niewydolność serca [#]	15/392 (3,8%)	7/389 (1,8%)	2,13 (0,88; 5,16) p = 0,0952	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0859
Zakrzepica żył głębokich	7/392 (1,8%)	4/389 (1,0%)	1,74 (0,51; 5,88) p = 0,3754	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3684
Choroba niedokrwienna serca [§]	13/392 (3,3%)	8/389 (2,1%)	1,61 (0,68; 3,85) p = 0,2814	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2757
Zatorowość płucna	12/392 (3,1%)	9/389 (2,3%)	1,32 (0,56; 3,10) p = 0,5199	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5181
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy ^{&}	9/392 (2,3%)	11/389 (2,8%)	0,81 (0,34; 1,94) p = 0,6387	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6381

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] pojęcie neuropatii obwodowej obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciową, polineuropatię, neuralgię, obwodową neuropatię ruchową, zaburzenia czuciowo-ruchowe (*sensorimotor disorder*), utratę czucia (*sensory loss*) i neuropatię toksyczną;

[@] pojęcie ostrej niewydolności nerek obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): ostrą niewydolność nerek, niewydolność nerek, upośledzenie funkcji nerek, azotemię, oligurię, bezmocz (anurię), nefropatię toksyczną i przednerkową niewydolność nerek;

[#] pojęcie niewydolności serca obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, obrzęk płuc, przekrwienie wątroby (*hepatic congestion*), niewydolność krążeniowo-oddechową, ostry obrzęk płuc, ostrą niewydolność serca i prawokomorową niewydolność serca;

[§] pojęcie choroby niedokrwiennej serca obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, podwyższony poziom kinazy kreatynowej (CK) we krwi, chorobę wieńcową, niedokrwienie mięśnia sercowego, niedrożność (*occlusion*) tętnicy wieńcowej, podwyższony poziom troponiny we krwi, podwyższony poziom troponiny T we krwi, ostry zespół wieńcowy, nieprawidłowości w próbie wysiłkowej, zespół takotsubo (kardiomiopatia indukowana stresem), dławicę niestabilną, zwężenie tętnicy wieńcowej, zaburzenia w obrębie ST-T w badaniu EKG i nieprawidłowy załamek T w badaniu EKG;

[&] pojęcie drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): zespół mielodysplastyczny, ostrą białaczkę szpikową, nowotwór złośliwy okrężnicy, nowotwór złośliwy okrężnicy i odbytnicy, nowotwór złośliwy wątroby, ostrą białaczkę limfoblastyczną, gruczolakoraka, nowotwór -przewodu pokarmowego (gastrointestinal neoplasm), nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, czerniak złośliwy, nowotwór złośliwy opłucnej, przerzutowego raka trzustki, niedrobnokomórkowego raka płuca, gruczolakoraka trzustki, nowotwór złośliwy odbytu i raka przejściowokomórkowego.

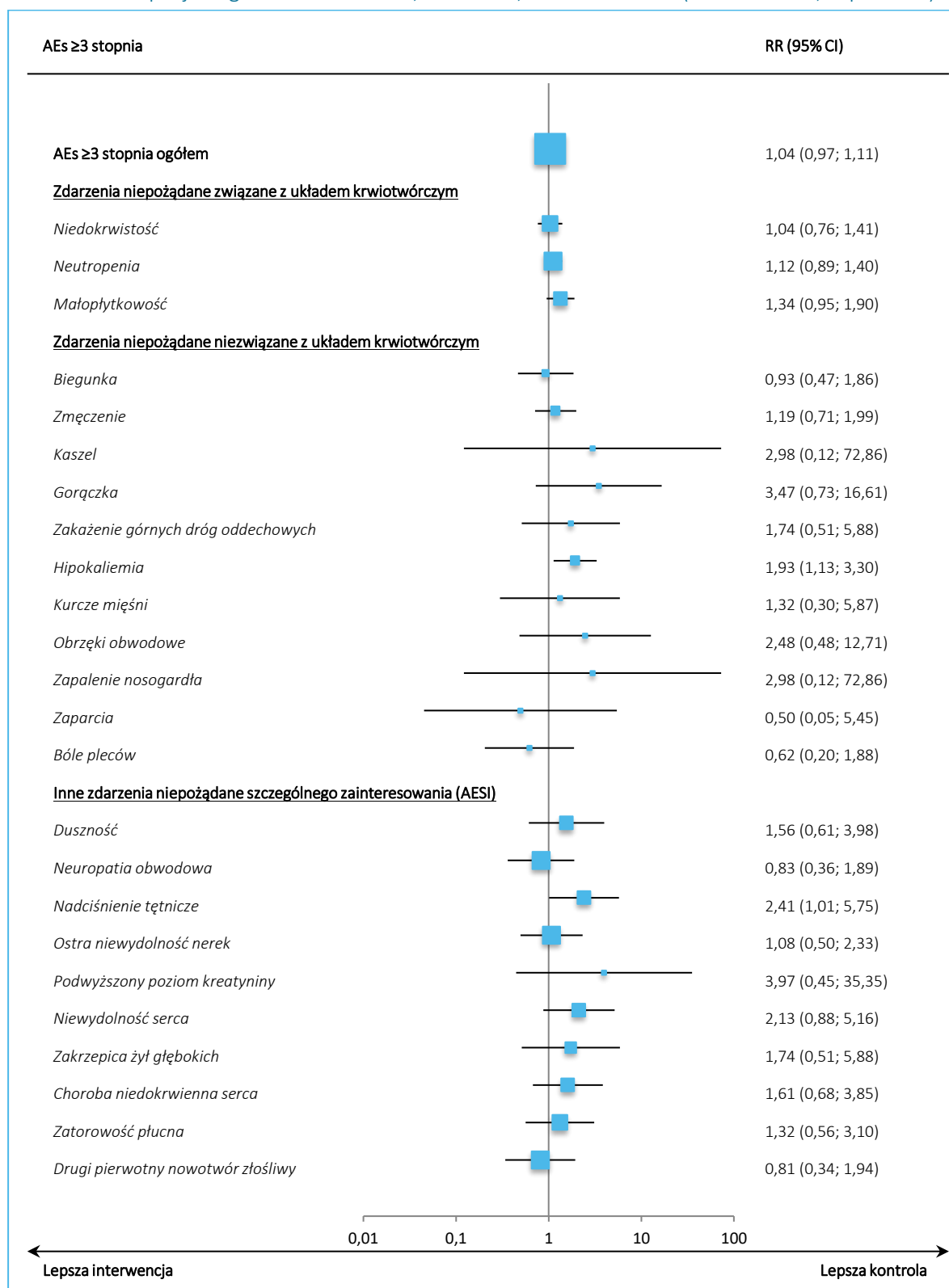
Zdarzenia niepożądane o nasileniu przynajmniej 3 stopnia raportowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach (około 80% chorych), 83,7% w grupie KRd i 80,7% w grupie Rd.

Wśród AEs ≥ 3 stopnia związanych z układem krwiotwórczym stwierdzano niedokrwistość (17,9% vs 17,2%, odpowiednio KRd vs Rd), neutropenię (29,6% vs 26,5%) i małopłytkowość (16,6% vs 12,3%). Częstość tych AEs nie różniła się znamienne między grupami.

W przypadku AEs ≥ 3 stopnia niezwiązanych z układem krwiotwórczym jedyne istotne statystycznie różnice między grupami stwierdzono dla hipokaliemii, która występowała znamienne częściej w grupie KRd niż Rd, 9,4% vs 4,9%, RR = 1,93 (95% CI: 1,13; 3,30), NNH = 22 (95% CI: 13; 105), $p = 0,0158$. Ogółem takie zdarzenia występowały z niewielką częstością, przeważnie u mniej niż 2% pacjentów. Oprócz hipokaliemii, najczęstszymi AEs z tej grupy były zmęczenie (7,7% vs 6,4%, odpowiednio KRd vs Rd) i biegunka (3,8% vs 4,1%).

Inne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania o nasileniu ≥ 3 stopnia występowały u mniej niż 5% chorych w którejkolwiek z grup. Tylko częstość nadciśnienia tętniczego różniła się istotnie statystycznie między grupami – zdarzenie to zgłaszano częściej w grupie KRd niż Rd, 4,3% vs 1,8%, RR = 2,41 (95% CI: 1,01; 5,75), NNH = 40 (95% CI: 21; 790), $p = 0,0473$.

Wykres 10. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia związane i niezwiązane z układem krwiotwórczym, inne AEs specjalnego zainteresowania; KRd vs Rd; badanie ASPIRE (Stewart 2015, suplement).



6.5.3 Analiza bezpieczeństwa po 18 miesiącach terapii KRd vs Rd

W publikacji *Dimopoulos 2018* przeprowadzono analizę *post hoc* do badania *ASPIRE* z okresu 18 miesięcy po randomizacji, czyli z najdłuższego okresu, kiedy chorzy z grupy KRd otrzymywali schemat leczenia karfilzomib + lenalidomid + deksametazon. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa, porównujące leczenie KRd z Rd. Wyniki istotne statystycznie (IS) przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane po 18 miesiącach terapii; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE* (*Dimopoulos 2018*).

AEs	KRd, N = 392	Rd, N = 389	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	379 (96,7%)	372 (95,6%)	1,01 (0,98; 1,04) p = 0,4440	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4436
AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia	315 (80,4%)	293 (75,3%)	1,07 (0,99; 1,15) p = 0,0910	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,0897
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	211 (53,8%)	180 (46,3%)	1,16 (1,01; 1,34) p = 0,0355	0,08 (0,01; 0,15) NNH = 14 (7; 179) p = 0,0343
Zakończenie leczenia z powodu AEs	83 (21,2%)	81 (20,8%)	1,02 (0,77; 1,33) p = 0,9042	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9042
Zgon z powodu AEs	25 (6,4%)	29 (7,5%)	0,86 (0,51; 1,43) p = 0,5534	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5529
AEs specjalnego zainteresowania				
Niedokrwistość	157 (40,1%)	147 (37,8%)	1,06 (0,89; 1,26) p = 0,5171	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5167
Małopłytkowość	107 (27,3%)	84 (21,6%)	1,26 (0,99; 1,62) p = 0,0650	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0631
Neutropenia	137 (34,9%)	126 (32,4%)	1,08 (0,89; 1,31) p = 0,4497	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4492
Nadciśnienie tętnicze	51 (13,0%)	23 (5,9%)	2,20 (1,37; 3,53) p = 0,0011	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 15 (9; 34) p = 0,0006
Duszności	82 (20,9%)	67 (17,2%)	1,21 (0,91; 1,62) p = 0,1901	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1883
Neuropatia obwodowa (SMQN)	59 (15,1%)	55 (14,1%)	1,06 (0,76; 1,49) p = 0,7182	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7180
Niewydolność serca (SMQN)	23 (5,9%)	13 (3,3%)	1,76 (0,90; 3,42) p = 0,0974	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0915
Ostra niewydolność nerek (SMQN)	26 (6,6%)	24 (6,2%)	1,08 (0,63; 1,84) p = 0,7916	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7915

AEs	KRd, N = 392	Rd, N = 389	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs specjalnego zainteresowania o nasileniu ≥ 3 stopnia				
Niedokrwistość	69 (17,6%)	65 (16,7%)	1,05 (0,77; 1,43) p = 0,7408	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7408
Małopłytkowość	63 (16,1%)	47 (12,1%)	1,33 (0,94; 1,89) p = 0,1109	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1083
Neutropenia	111 (28,3%)	99 (25,4%)	1,11 (0,88; 1,40) p = 0,3668	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3660
Nadciśnienie tętnicze	16 (4,1%)	5 (1,3%)	3,18 (1,17; 8,58) p = 0,0228	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 36 (20; 186) p = 0,0151
Duszności	10 (2,6%)	6 (1,5%)	1,65 (0,61; 4,51) p = 0,3252	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3190
Neuropatia obwodowa (SMQN)	9 (2,3%)	9 (2,3%)	0,99 (0,40; 2,47) p = 0,9868	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9868
Niewydolność serca (SMQN)	14 (3,6%)	5 (1,3%)	2,78 (1,01; 7,64) p = 0,0477	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 44 (23; 742) p = 0,0373
Ostra niewydolność nerek (SMQN)	9 (2,3%)	12 (3,1%)	0,74 (0,32; 1,75) p = 0,4972	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4957

Po 18 miesiącach od randomizacji mediana czasu trwania leczenia wyniosła 78 tygodni (95% CI: 1; 80) w grupie KRd i 57 tygodni (95% CI: 1; 79) w grupie Rd, a mediana liczby cykli dla KRd vs Rd wynosiła: 19 (95% CI: 1; 20) vs 14 (95% CI: 1; 21).

W grupie KRd 21,2% chorych zakończyło leczenie z powodu AEs, a w grupie Rd 20,8% pacjentów; brak istotnej statystycznie różnicy między grupami. **Progresja choroby była najczęstszą przyczyną przerwania leczenia w pierwszych 18 miesiącach leczenia, a przerwanie leczenia z powodu progresji choroby było zmiennie częstsze w przypadku Rd (36,2%) w porównaniu z KRd (20,9%).** Nie stwierdzono również istotnej różnicy między grupami w odsetku zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi, 6,4% vs 7,5%, odpowiednio KRd vs Rd.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, z podobną częstością w obu grupach: 96,7% vs 95,6%, odpowiednio dla grup KRd i Rd, w tym AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia: 80,4% vs 75,3% [brak istotnej statystycznie różnicy między grupami]. Ciężkie (*serious*) AEs stwierdzono u istotnie większego odsetka chorych leczonych schematem KRd (53,8%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących schemat Rd (46,3%). Oszacowane ryzyko względne wystąpienia ciężkich AEs było istotnie statystycznie większe w grupie KRd względem grupy Rd: RR = 1,16 (95% CI: 1,01; 1,34), NNH = 14 (95% CI: 7; 179), p = 0,0355.

W przypadku AEs specjalnego zainteresowania bez względu na stopień nasilenia najczęściej raportowano niedokrwistość (40,1% vs 37,8%, odpowiednio dla KRd vs Rd), małopłytkowość (27,3% vs 21,6%), neutropenię (34,9% vs 32,4%), duszności (20,9% vs 17,2%) oraz neuropatię obwodową (15,1% vs 14,1%). Dla żadnego z tych AEs nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. Jedyne istotne statystycznie różnice między grupami stwierdzono dla nadciśnienia tętniczego, które raportowano z istotnie większą częstością w grupie KRd (13,0%) niż w Rd (5,9%); RR = 2,20 (95% CI: 1,37; 3,53), NNH = 15 (95% CI: 9; 34), p = 0,0011. Pozostałe AESI wystąpiły u kilku procent chorych: niewydolność serca (5,9% vs 3,3%), ostra niewydolność nerek (6,6% vs 6,2%).

Najczęstszymi AEs specjalnego zainteresowania o nasileniu ≥ 3 stopnia były: neutropenia (28,3% vs 25,4%, odpowiednio KRd vs Rd), niedokrwistość (17,6% vs 16,7%) i małopłytkowość (16,1% vs 12,1%) – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami dla tych AESI. Natomiast istotnie statystycznie częściej w grupie KRd względem Rd raportowano: nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia, 4,1% vs 1,3%), RR = 3,18 (95% CI: 1,17; 8,58), NNH = 36 (95% CI: 20; 186), p = 0,0228, oraz niewydolność serca ≥ 3 stopnia, 3,6% vs 1,3%, RR = 2,78 (95% CI: 1,01; 7,64), NNH = 44 (95% CI: 23; 742), p = 0,0477. Pozostałe AESI o nasileniu ≥ 3 stopnia wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów w którejkolwiek z grup.

6.5.4 Zaktualizowana analiza bezpieczeństwa (*Spiegel 2018*)

6.5.4.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) dowolnego stopnia

W poniższej tabeli zostały przedstawione informacje na temat odsetka chorych z najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (zgłaszanych u 20% pacjentów w jednej z grup leczenia) dowolnego stopnia na podstawie danych z publikacji *Spiegel 2018*. Wyniki nie różniły się znacząco względem głównej publikacji *Stewart 2015*.

Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAEs) dowolnego stopnia; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Spiegel 2018)*.

Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	169/392 (43,1%)	158/389 (40,6%)	1,06 (0,90; 1,25) p = 0,4800	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4796
Neutropenia	157/392 (40,1%)	136/389 (35,0%)	1,15 (0,96; 1,37) p = 0,1428	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1413
Małopłytkowość	115/392 (29,3%)	94/389 (24,2%)	1,21 (0,96; 1,53) p = 0,1038	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1019

Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka	174/392 (44,4%)	145/389 (37,3%)	1,19 (1,00; 1,41) p = 0,0441	0,07 (0,00; 0,14) NNH = 15 (8; 423) p = 0,0426
Zmęczenie	131/392 (33,4%)	124/389 (31,9%)	1,05 (0,86; 1,28) p = 0,6460	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,6459
Kaszel	116/392 (29,6%)	70/389 (18,0%)	1,64 (1,27; 2,14) p = 0,0002	0,12 (0,06; 0,18) NNH = 9 (6; 18) p = 0,0001
Gorączka	117/392 (29,8%)	84/389 (21,6%)	1,38 (1,08; 1,76) p = 0,0089	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 13 (7; 47) p = 0,0080
Zakażenie górnych dróg oddechowych	118/392 (30,1%)	81/389 (20,8%)	1,45 (1,13; 1,85) p = 0,0033	0,09 (0,03; 0,15) NNH = 11 (7; 32) p = 0,0028
Hipokaliemia	116/392 (29,6%)	58/389 (14,9%)	1,98 (1,50; 2,63) p < 0,0001	0,15 (0,09; 0,20) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
Kurcze mięśni	106/392 (27,0%)	82/389 (21,1%)	1,28 (1,00; 1,65) p = 0,0526	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0507
Zapalenie płuc	91/392 (23,2%)	66/389 (17,0%)	1,37 (1,03; 1,82) p = 0,0306	0,06 (0,01; 0,12) NNH = 17 (9; 155) p = 0,0288
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	80/392 (20,4%)	68/389 (17,5%)	1,17 (0,87; 1,56) p = 0,2975	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,2962
Nudności	82/392 (20,9%)	56/389 (14,4%)	1,45 (1,07; 1,98) p = 0,0179	0,07 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 84) p = 0,0164
Zapalenie oskrzeli	79/392 (20,2%)	59/389 (15,2%)	1,33 (0,98; 1,81) p = 0,0693	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0671
Zaparcia	81/392 (20,7%)	70/389 (18,0%)	1,15 (0,86; 1,53) p = 0,3458	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3447
Bezsenna	81/392 (20,7%)	65/389 (16,7%)	1,24 (0,92; 1,66) p = 0,1578	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1558
Ból pleców	73/392 (18,6%)	83/389 (21,3%)	0,87 (0,66; 1,16) p = 0,3434	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3426

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

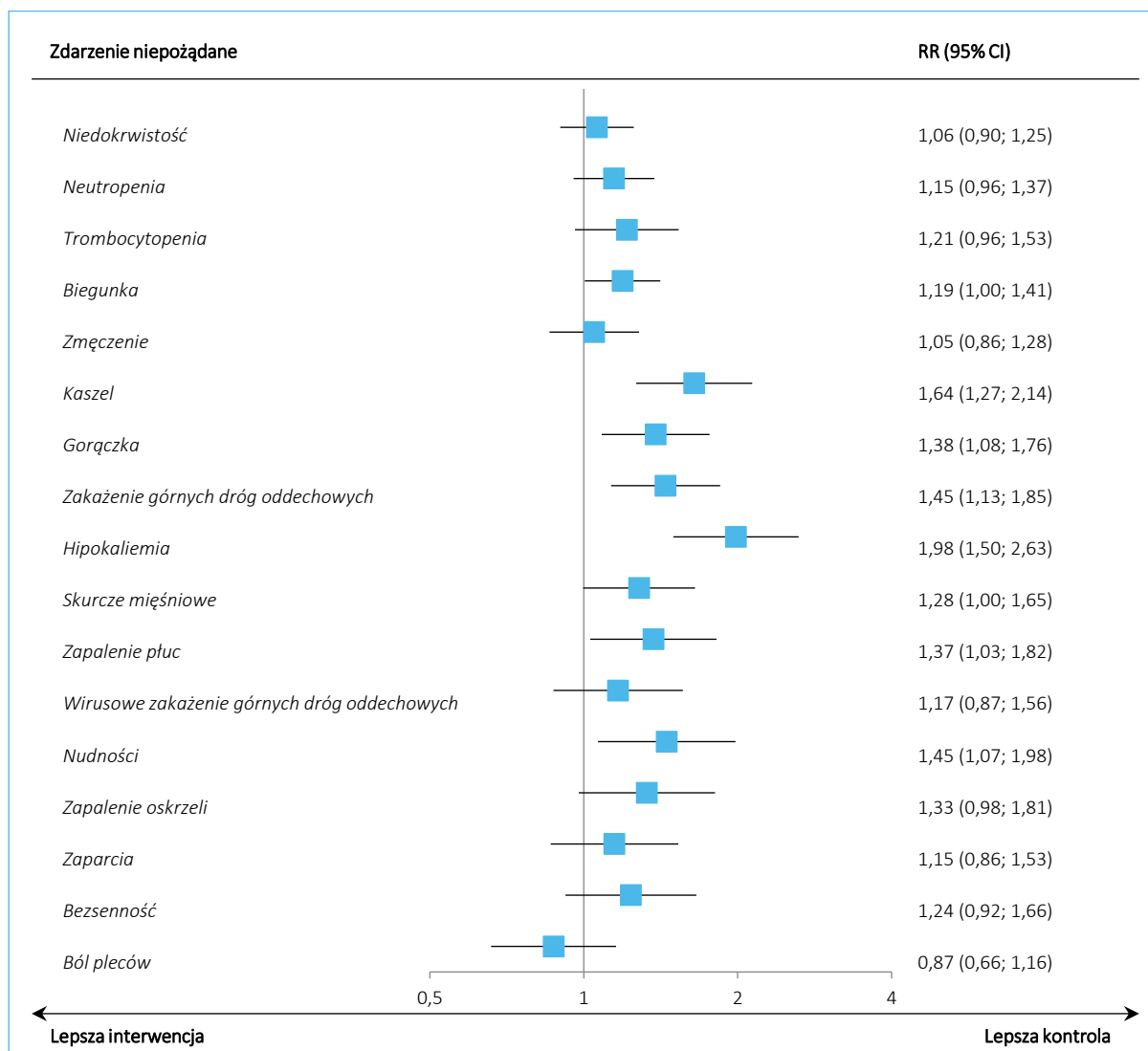
Stosowanie karfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu (KRd) w porównaniu do stosowania lenalidomidu i deksametazonu (Rd) wiązało się z istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia:

- Biegunki, RR = 1,19 (95% CI: 1,00; 1,41), p = 0,0441, NNH = 15 (95% CI: 8; 423), p = 0,0426;
- Kaszlu, RR = 1,64 (95% CI: 1,27; 2,14), p = 0,0002, NNH = 9 (95% CI: 6; 18);
- Gorączki, RR = 1,38 (95% CI: 1,08; 1,76), p = 0,0089, NNH = 13 (95% CI: 7; 47);

- Zakażenia górnych dróg oddechowych, RR = 1,45 (95% CI: 1,13; 1,85), p = 0,0033, NNH = 11 (95% CI: 7; 32);
- Hipokaliemii, RR = 1,98 (95% CI: 1,50; 2,63), p < 0,0001, NNH = 7 (95% CI: 5; 12);
- Zapalenia płuc, RR = 1,37 (95% CI: 1,03; 1,82), p = 0,0306, NNH = 17 (95% CI: 9; 155);
- Nudności, RR = 1,45 (95% CI: 1,07; 1,98), p = 0,0179, NNH = 16 (95% CI: 9; 84).

W przypadku pozostałych TEAEs zaprezentowanych w tabeli nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wykres 11. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) dowolnego stopnia; Krd vs Rd; badanie ASPIRE (Spiegel 2018).



6.5.4.2 Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) ≥ 3 stopnia

Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs, *treatment-emergent adverse events*) o nasileniu ≥ 3 stopnia zaprezentowano w tabeli poniżej.

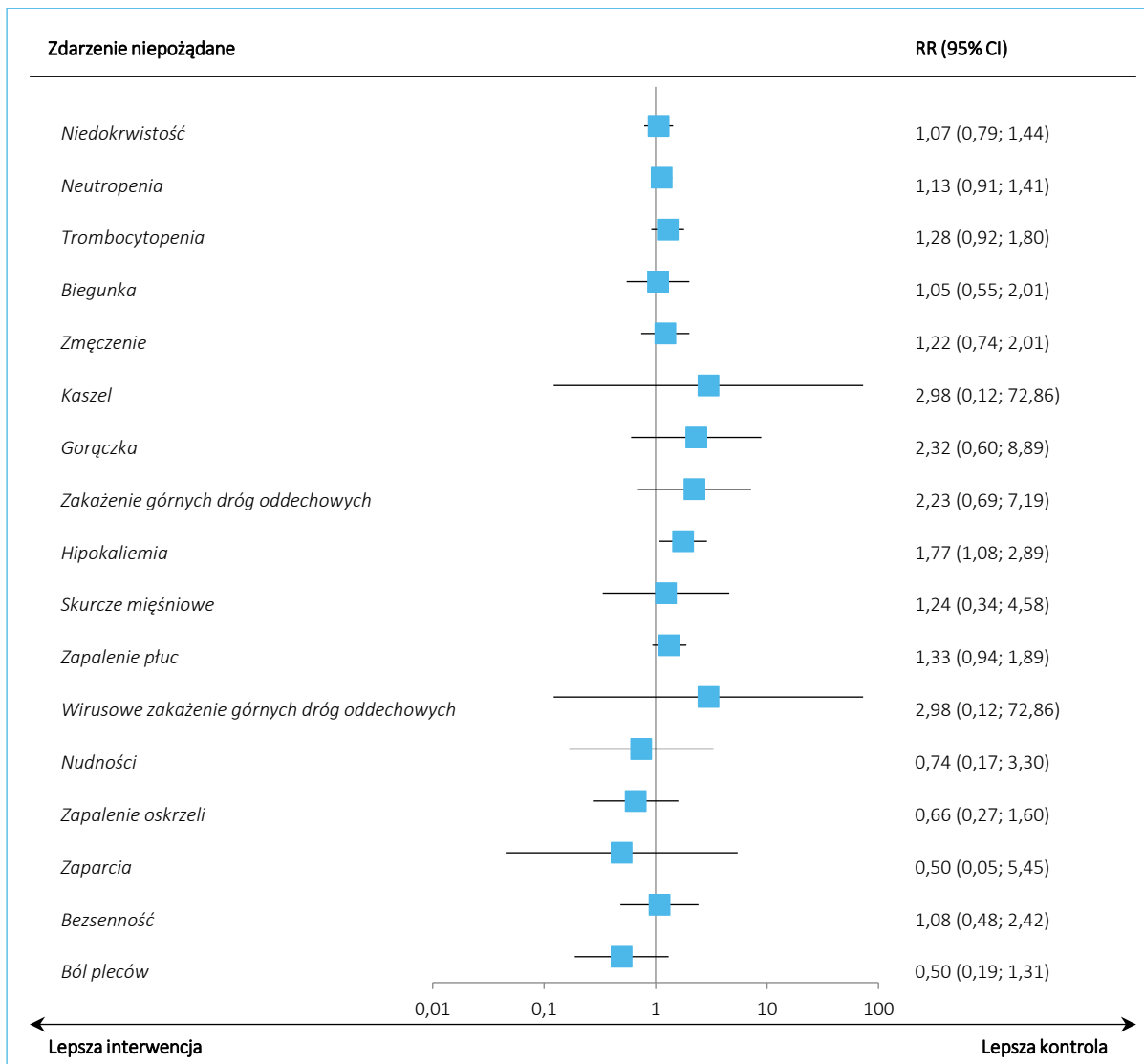
Tabela 36. Częstość występowania TEAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Spiegel 2018)*.

Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
Niedokrwistość	73/392 (18,6%)	68/389 (17,5%)	1,07 (0,79; 1,44) p = 0,6784	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6782
Neutropenia	122/392 (31,1%)	107/389 (27,5%)	1,13 (0,91; 1,41) p = 0,2678	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2666
Małopłytkowość	66/392 (16,8%)	51/389 (13,1%)	1,28 (0,92; 1,80) p = 0,1462	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1439
Biegunka	18/392 (4,6%)	17/389 (4,4%)	1,05 (0,55; 2,01) p = 0,8810	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8810
Zmęczenie	32/392 (8,2%)	26/389 (6,7%)	1,22 (0,74; 2,01) p = 0,4314	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4301
Kaszel	1/392 (0,3%)	0/389 (0,0%)	2,98 (0,12; 72,86) p = 0,5037	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Gorączka	7/392 (1,8%)	3/389 (0,8%)	2,32 (0,60; 8,89) p = 0,2212	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2062
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9/392 (2,3%)	4/389 (1,0%)	2,23 (0,69; 7,19) p = 0,1782	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1651
Hipokaliemia	41/392 (10,5%)	23/389 (5,9%)	1,77 (1,08; 2,89) p = 0,0228	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (12; 140) p = 0,0200
Skurcze mięśniowe	5/392 (1,3%)	4/389 (1,0%)	1,24 (0,34; 4,58) p = 0,7467	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7461
Zapalenie płuc	63/392 (16,1%)	47/389 (12,1%)	1,33 (0,94; 1,89) p = 0,1109	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1083
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	1/392 (0,3%)	0/389 (0,0%)	2,98 (0,12; 72,86) p = 0,5037	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Nudności	3/392 (0,8%)	4/389 (1,0%)	0,74 (0,17; 3,30) p = 0,6977	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6968
Zapalenie oskrzeli	8/392 (2,0%)	12/389 (3,1%)	0,66 (0,27; 1,60) p = 0,3594	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3558
Zaparcia	1/392 (0,3%)	2/389 (0,5%)	0,50 (0,05; 5,45) p = 0,5665	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5589
Bezsenna	12/392 (3,1%)	11/389 (2,8%)	1,08 (0,48; 2,42) p = 0,8470	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8470
Ból pleców	6/392 (1,5%)	12/389 (3,1%)	0,50 (0,19; 1,31) p = 0,1567	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1478

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

W przypadku większości odnotowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku ich wystąpienia w grupie KRd i Rd. Istotnie częściej po stronie KRd stwierdzono jedynie hipokaliemię – ryzyko wystąpienia takiego AE było ponad 1,5-krotnie wyższe w grupie KRd w porównaniu z grupą Rd: RR = 1,77 (95% CI: 1,08; 2,89), p = 0,0228, NNH = 22 (95% CI: 12; 140).

Wykres 12. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) ≥ 3 stopnia; Krd vs Rd; badanie ASPIRE (Spiegel 2018).



6.5.4.3 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) dowolnego stopnia

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) dowolnego stopnia (głównie zdarzenia sercowo-naczyniowe). Wyniki nie różniły się względem głównej publikacji *Stewart 2015*.

Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) dowolnego stopnia; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Spiegel 2018)*.

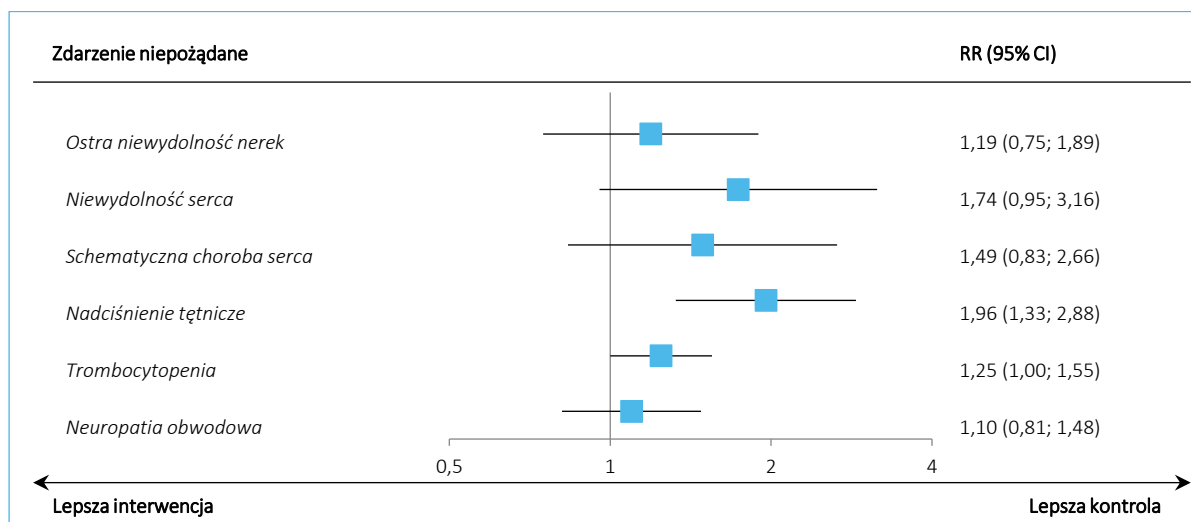
Zdarzenie niepożądane [^]	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ostra niewydolność nerek	36/392 (9,2%)	30/389 (7,7%)	1,19 (0,75; 1,89) p = 0,4605	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4594
Niewydolność serca	28/392 (7,1%)	16/389 (4,1%)	1,74 (0,95; 3,16) p = 0,0705	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0655
Schematyczna choroba serca	27/392 (6,9%)	18/389 (4,6%)	1,49 (0,83; 2,66) p = 0,1786	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1744
Nadciśnienie tętnicze	67/392 (17,1%)	34/389 (8,7%)	1,96 (1,33; 2,88) p = 0,0007	0,08 (0,04; 0,13) NNH = 12 (8; 28) p = 0,0005
Trombocytopenia	128/392 (32,7%)	102/389 (26,2%)	1,25 (1,00; 1,55) p = 0,0497	0,06 (0,00; 0,13) NNH = 16 (8; 1790) p = 0,0480
Neuropatia obwodowa	74/392 (18,9%)	67/389 (17,2%)	1,10 (0,81; 1,48) p = 0,5482	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5478

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] definicja na podstawie klasyfikacji Meddra, zakres wąski (*narrow scope*).

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych sklasyfikowanych jako specjalnego zainteresowania, istotnie częściej po stronie KRd obserwowano nadciśnienie tętnicze: 17,1% vs 8,7%, RR = 1,96 (95% CI: 1,33; 2,88), p = 0,0007, NNH = 12 (95% CI: 8; 28), oraz trombocytopenię: 32,7% vs 26,2%, RR = 1,25 (95% CI: 1,00; 1,55), p = 0,0497, NNH = 16 (95% CI: 8; 1790). W pozostałych przypadkach nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.

Wykres 13. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) dowolnego stopnia; Krd vs Rd; badanie ASPIRE (Spiegel 2018).



6.5.4.4 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) ≥ 3 stopnia

W tabeli poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia określone przez autorów jako zdarzenia specjalnego zainteresowania (AESI).

Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) o nasileniu ≥ 3 stopnia; KRd vs Rd; badanie ASPIRE (Spiegel 2018).

Zdarzenie niepożądane [^]	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ostra niewydolność nerek	15/392 (3,8%)	13/389 (3,3%)	1,15 (0,55; 2,37) p = 0,7159	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7156
Niewydolność serca	17/392 (4,3%)	8/389 (2,1%)	2,11 (0,92; 4,83) p = 0,0776	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0693
Schematyczna choroba serca	15/392 (3,8%)	9/389 (2,3%)	1,65 (0,73; 3,73) p = 0,2259	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2197
Nadciśnienie tętnicze	25/392 (6,4%)	9/389 (2,3%)	2,76 (1,30; 5,83) p = 0,0080	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 25 (15; 82) p = 0,0051
Trombocytopenia	79/392 (20,2%)	58/389 (14,9%)	1,35 (0,99; 1,84) p = 0,0556	0,05 (0,00; 0,11) p = 0,0534
Neuropatia obwodowa	11/392 (2,8%)	12/389 (3,1%)	0,91 (0,41; 2,04) p = 0,8179	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8178

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] definicja na podstawie klasyfikacji Meddra, zakres wąski (*narrow scope*).

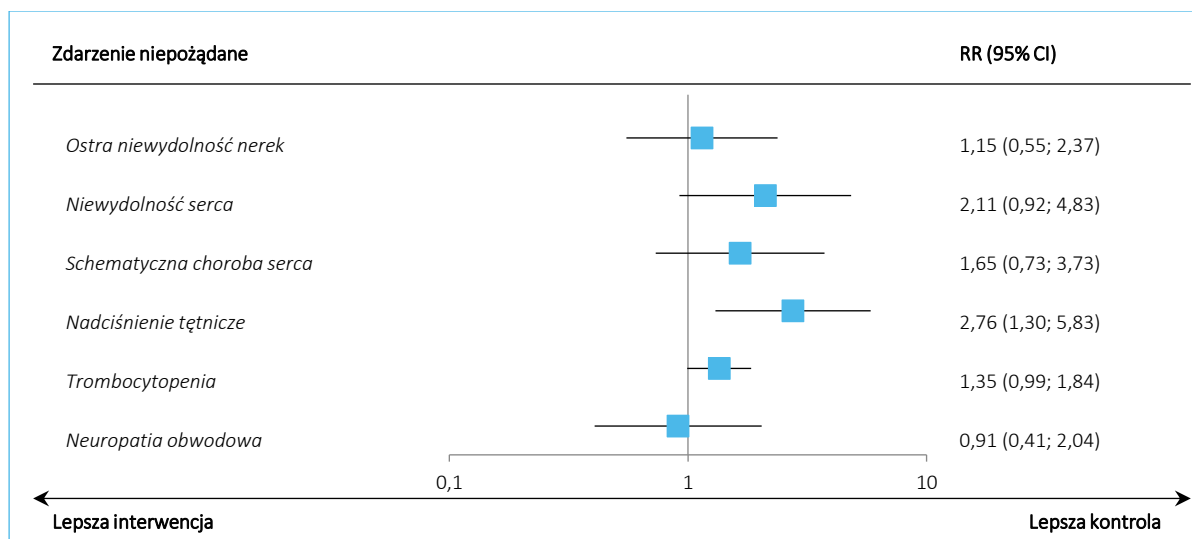
Wśród przedstawionych AESI o nasileniu przynajmniej 3 stopnia w grupie KRd ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego było istotnie statystycznie zwiększone w porównaniu z grupą Rd: 6,4% vs 2,3%,

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

RR = 2,76 (95% CI: 1,30; 5,83), $p = 0,0080$, NNH = 25 (95% CI: 15; 82). W przypadku pozostałych zdarzeń nie stwierdzono by obserwowane różnice były znamienne statystycznie.

Wykres 14. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) ≥ 3 stopnia; Krd vs Rd; badanie ASPIRE (Spiegel 2018).



6.5.4.5 Zaburzenia serca ze skutkiem śmiertelnym związane z leczeniem

W publikacji Spiegel 2018 przedstawiono informacje o częstości występowania zaburzeń serca związanych z leczeniem, prowadzących do zgonu. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Częstość występowania zaburzeń serca ze skutkiem śmiertelnym związanych z leczeniem; KRd vs Rd; badanie ASPIRE (Spiegel 2018).

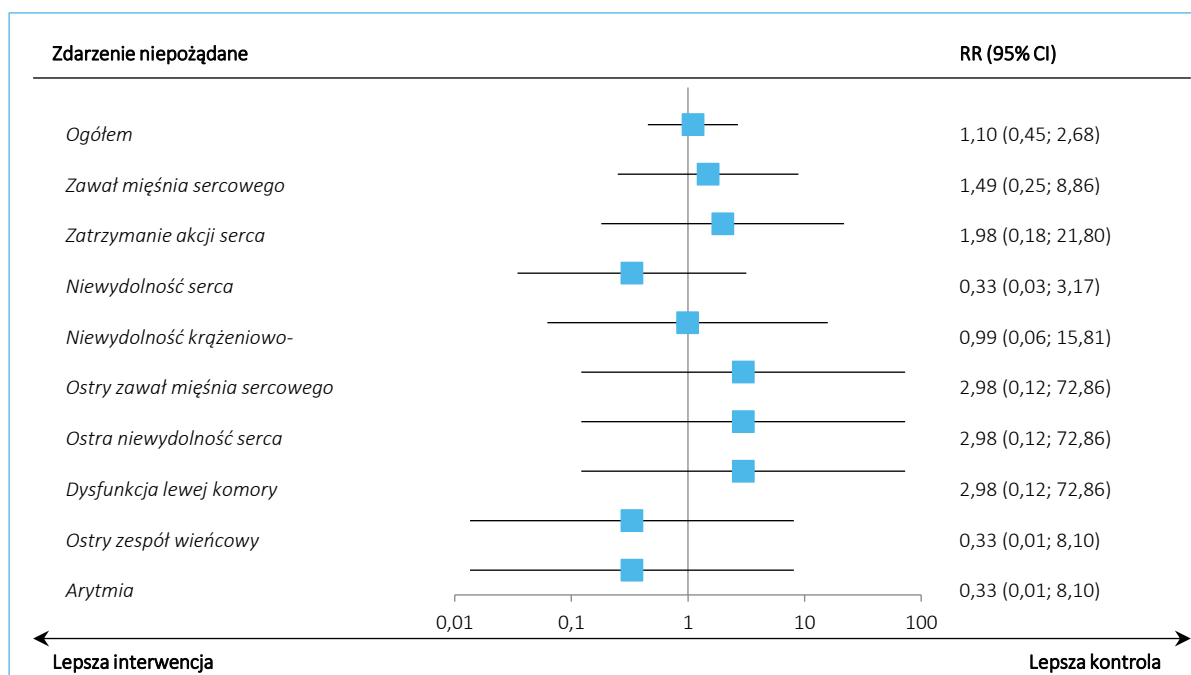
Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	10/392 (2,6%)	9/389 (2,3%)	1,10 (0,45; 2,68) $p = 0,8296$	0,00 (-0,02; 0,02) $p = 0,8295$
Zawał mięśnia sercowego	3/392 (0,8%)	2/389 (0,5%)	1,49 (0,25; 8,86) $p = 0,6620$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,6596$
Zatrzymanie akcji serca	2/392 (0,5%)	1/389 (0,3%)	1,98 (0,18; 21,80) $p = 0,5750$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,5669$
Niewydolność serca	1/392 (0,3%)	3/389 (0,8%)	0,33 (0,03; 3,17) $p = 0,3371$	-0,01 (-0,02; 0,00) $p = 0,3130$
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	1/392 (0,3%)	1/389 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,81) $p = 0,9957$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,9957$
Ostry zawał serca	1/392 (0,3%)	0/389 (0,0%)	2,98 (0,12; 72,86) $p = 0,5037$	0,00 (0,00; 0,01) $p = 0,4785$
Ostra niewydolność serca	1/392 (0,3%)	0/389 (0,0%)	2,98 (0,12; 72,86) $p = 0,5037$	0,00 (0,00; 0,01) $p = 0,4785$

Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dysfunkcja lewej komory	1/392 (0,3%)	0/389 (0,0%)	2,98 (0,12; 72,86) p = 0,5037	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Ostry zespół wieńcowy	0/392 (0,0%)	1/389 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,10) p = 0,4977	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4768
Arytmia	0/392 (0,0%)	1/389 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,10) p = 0,4977	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4768

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Ogółem odnotowano 10 przypadków zaburzeń serca prowadzących do zgonu w grupie KRd i 9 przypadków w grupie Rd. Dla żadnego z rodzajów zaburzeń serca nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy rozpatrywanymi grupami.

Wykres 15. Zaburzenia serca ze skutkiem śmiertelnym związane z leczeniem; Krd vs Rd; badanie ASPIRE (Spiegel 2018).



6.5.5 Analiza zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym (Chari 2018)

W publikacji Chari 2018 analizowano bezpieczeństwo stosowania karfilzomibu u pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym w odniesieniu do wybranych zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym. Do analizy włączono łącznie 11 badań fazy 1-3, w tym wyniki z badania ASPIRE. Nie podano dokładnego punktu odcięcia danych z próby ASPIRE

opisanych w publikacji, jednak na podstawie liczby odnotowanych zdarzeń można wnioskować, że była to data między pierwotną (Stewart 2015), a zaktualizowaną (Siegel 2018) analizą bezpieczeństwa.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo naczyniowym (niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, duszności, choroby niedokrwiennej serca) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo naczyniowym; KRd vs Rd; badanie ASPIRE (Chari 2018).

Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia				
Niewydolność serca	25/392 (6,4%)	16/389 (4,1%)	1,55 (0,84; 2,86) p = 0,1599	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1551
Nadciśnienie tętnicze	62/392 (15,8%)	32/389 (8,2%)	1,92 (1,29; 2,88) p = 0,0015	0,08 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 33) p = 0,0010
Duszność	89/392 (22,7%)	70/389 (18,0%)	1,26 (0,95; 1,67) p = 0,1036	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,1015
Choroba niedokrwienne serca	23/392 (5,9%)	18/389 (4,6%)	1,27 (0,70; 2,31) p = 0,4385	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4368
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia				
Niewydolność serca	15/392 (3,8%)	7/389 (1,8%)	2,13 (0,88; 5,16) p = 0,0952	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0859
Nadciśnienie tętnicze	22/392 (5,6%)	8/389 (2,1%)	2,73 (1,23; 6,05) p = 0,0135	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 29 (17; 115) p = 0,0093
Duszność	12/392 (3,1%)	8/389 (2,1%)	1,49 (0,62; 3,60) p = 0,3776	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3736
Choroba niedokrwienne serca	13/392 (3,3%)	8/389 (2,1%)	1,61 (0,68; 3,85) p = 0,2814	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2757
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki stosowanej terapii				
Niewydolność serca	4/392 (1,0%)	3/389 (0,8%)	1,32 (0,30; 5,87) p = 0,7127	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7116
Nadciśnienie tętnicze	3/392 (0,8%)	3/389 (0,8%)	0,99 (0,20; 4,89) p = 0,9925	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9925
Duszność	5/392 (1,3%)	1/389 (0,3%)	4,96 (0,58; 42,28) p = 0,1428	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1017
Choroba niedokrwienne serca	1/392 (0,3%)	2/389 (0,5%)	0,50 (0,05; 5,45) p = 0,5665	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5589

Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia stosowanej terapii				
Niewydolność serca	2/392 (0,5%)	3/389 (0,8%)	0,66 (0,11; 3,94) p = 0,6498	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6477
Nadciśnienie tętnicze	1/392 (0,3%)	1/389 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,81) p = 0,9957	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9957
Duszność	0/392 (0,0%)	1/389 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,10) p = 0,4977	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4768
Choroba niedokrwienna serca	5/392 (1,3%)	2/389 (0,5%)	2,48 (0,48; 12,71) p = 0,2757	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2578
Zdarzenia niepożądane będące przyczyną zgonu				
Niewydolność serca	3/392 (0,8%)	4/389 (1,0%)	0,74 (0,17; 3,30) p = 0,6977	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6968
Nadciśnienie tętnicze	0/392 (0,0%)	0/389 (0,0%)	–	–
Duszność	0/392 (0,0%)	0/389 (0,0%)	–	–
Choroba niedokrwienna serca	3/392 (0,8%)	2/389 (0,5%)	1,49 (0,25; 8,86) p = 0,6620	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6596

Spośród czterech wyróżnionych zdarzeń niepożądanych istotne różnice między grupami wykryto jedynie w przypadku ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego: dowolnego stopnia (KRd vs Rd; 15,8% vs 8,2%, RR = 1,92 [95% CI: 1,29; 2,88], p = 0,0015) oraz ≥ 3 stopnia (5,6% vs 2,1%, RR = 2,73 [95% CI: 1,23; 6,05], p = 0,0135). Spośród zdarzeń niepożądanych analizowanych bez względu na stopień nasilenia najczęstsza była duszność (2,2,7% vs 18,0%), a dla zdarzeń ≥ 3 stopnia częstość występowania niewydolności serca, duszności i choroby niedokrwiennej serca w obu grupach wynosiła od 1,8% do 3,8%.

Dla opisywanych zdarzeń niepożądanych stwierdzono jedynie nieliczne przypadki zdarzeń prowadzących do zmniejszenia dawki leku, zakończenia stosowania terapii lub prowadzących do zgonu. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń było podobne w obu grupach.

W publikacji *Chari 2018* opisano również wskaźniki NNH/NNT dla wybranych zdarzeń. Wskaźnik NNH dla wystąpienia w ciągu roku niewydolności serca ≥ 3 stopnia wynosił 102,8 pacjenta, a dla wystąpienia w ciągu roku nadciśnienia tętniczego ≥ 3 stopnia - 75,1 pacjenta. Analogiczny wskaźnik NNT dla zapobieżenia 1 zdarzeniu progresji choroby lub zgonu w ciągu roku wyniósł 8,2 pacjenta.

Tabela 41. Wskaźniki NNH/NNT dla PFS oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia: niewydolności serca oraz nadciśnienia tętniczego; badanie *ASPIRE* (Chari 2018).

Zdarzenie	NNH/NNT
Niewydolność serca ≥ 3 stopnia	102,8
Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia	75,1
PFS	8,2

7 Karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) versus daratumumab z bortezomibem i deksametazonem (DVd) – porównanie pośrednie skorygowane o charakterystyki wyjściowe (analiza MAIC)

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych nie zidentyfikowano opublikowanych prób klinicznych, które bezpośrednio pozwalałyby na porównanie ze sobą skuteczności schematów leczenia KRd z wybranymi komparatorami, z wyjątkiem Rd. Analiza opracowań wtórnych dotyczących możliwości stworzenia sieci porównania pośredniego łączącego schematy oparte na lenalidomidzie oraz bortezomibie wskazuje na różne liczne ograniczenia takiego podejścia, heterogenność ocenianych badań i populacji oraz konieczność przyjmowania ogólnych założeń upraszczających¹. Z tego powodu uznano, że jedynym podejściem znoszącym część ograniczeń związanych z heterogennością badań jest porównanie pośrednie skorygowane o charakterystyki wyjściowe (MAIC, ang. *Matching Adjusted Indirect Comparison*). Należy jednak pamiętać, że w ten sposób znosi się tylko część ograniczeń, w przypadku analizy MAIC niezwiązanej wspólnym komparatorem (podobnie jak w przypadku zestawiania badań jednoramiennych) pomija się korygowanie o grupę kontrolną (*unanchored* MAIC). Niemniej przy próbie klasycznego porównania pośredniego i tworzenia metaanalizy sieciowej ograniczenia dotyczyłyby równocześnie heterogenności badań i populacji oraz konieczności przyjmowania ogólnych założeń celem uproszczenia sieci, obejścia niektórych węzłów i/lub tworzenia wielowęzłowych rozległych sieci.



Wyniki tej analizy MAIC zostały również wykorzystane następnie w dokumencie opublikowanym przez NICE, przedstawiającym ocenę schematu KRd (*NICE 2020*).

Wykorzystane w obliczeniach badania *ASPIRE* oraz *CASTOR* w większości przypadków miały bardzo zbliżoną metodykę oraz kryteria selekcji pacjentów, z niewielką różnicą wynikającą z faktu, że w badaniu *ASPIRE* uwzględniono pacjentów otrzymujących wcześniej 1-3 linii leczenia, natomiast w badaniu

¹ Niemniej, w niniejszej analizie, mając na uwadze istotne ograniczenia takiego porównania, w rozdziale 3. skróto przedstawiono wyniki z odnalezionej analizy sieciowej dla porównania KRd z DVd (*Schmitz 2018*).

CASTOR uwzględniono pacjentów otrzymujących ≥ 1 linię wcześniejszego leczenia (a więc dopuszczono udział pacjentów otrzymujących wcześniej > 3 linie leczenia). Niemniej jednak, w badaniu *CASTOR* odsetek pacjentów otrzymujących wcześniej > 3 linie leczenia był niewielki – 50/498 (10%) w całej populacji ITT badania, oraz 22/251 w ramieniu DVd. Ponadto, w badaniu *ASPIRE* wykluczono chorych z obecną reakcją przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft vs host disease*), podczas gdy w próbie *CASTOR* ogólnie **wykluczano pacjentów z allogenicznym przeszczepem**; dodatkowo stwierdzono również różnice w kryteriach włączenia odnośnie klirensu kreatyniny: > 50 ml/min w *ASPIRE* vs > 20 ml/min w *CASTOR*. Pomimo tych różnic, oba badania uznano (opinia ekspertów na potrzeby analizy dostarczonej SMC) za wystarczająco podobne, by móc na ich podstawie wiarygodnie wnioskować o wzajemnej skuteczności ocenianych schematów leczenia.

Wyjściowe charakterystyki pacjentów uwzględnionych w ramieniu KRd (badanie *ASPIRE*) oraz w ramieniu DVd (badanie *CASTOR*) podsumowano w tabeli poniżej, zarówno dla populacji chorych otrzymujących leczenie w 2 linii, jak i chorych w populacji ITT.

Tabela 42. Wyjściowe charakterystyki pacjentów w badaniach *ASPIRE* oraz *CASTOR*, w populacji chorych otrzymujących leczenie w 2 linii oraz w populacji ITT.

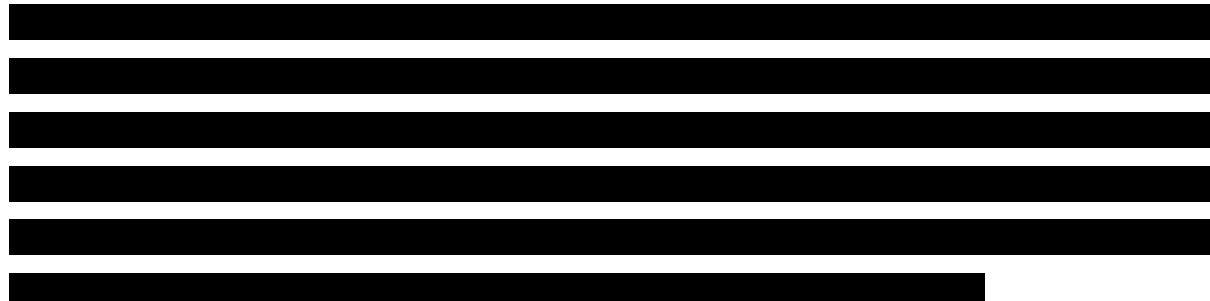
Charakterystyka wyjściowa	Populacja pacjentów otrzymujących terapię w ramach 2 linii leczenia		Populacja ITT	
	KRd (N = 184)	DVd (N = 122)	KRd (N = 396)	DVd (N = 251)
Kategoria wieku, n (%)				
< 65 lat	86 (46,7%)	67 (54,9%)	211 (53,3%)	132 (52,6%)
≥ 65 lat do < 75 lat	76 (41,3%)	47 (38,5%)	142 (35,9%)	96 (38,2%)
Inna	22 (12,0%)	8 (6,6%)	43 (10,9%)	23 (9,2%)
Płeć, n (%)				
Męska	109 (59,2%)	74 (60,7%)	215 (54,3%)	137 (54,6%)
Stan sprawności według ECOG, n (%)				
0	80 (43,5%)	57 (46,7%)	165 (41,7%)	106 (42,4%)
1	83 (45,1%)	58 (47,5%)	191 (48,2%)	131 (52,4%)
2	21 (11,4%)	7 (5,7%)	40 (10,1%)	13 (5,2%)
Przeszczep w wywiadzie, n (%)				
Tak	88 (47,8%)	76 (62,3%)	217 (54,8%)	156 (62,2%)
Czas od diagnozy, średnia [lata]				
Średni czas od diagnozy w latach	2,80 N = 183	3,62	3,76 N = 395	4,70

Charakterystyka wyjściowa	Populacja pacjentów otrzymujących terapię w ramach 2 linii leczenia		Populacja ITT	
	KRd (N = 184)	DVd (N = 122)	KRd (N = 396)	DVd (N = 251)
Liczba wcześniejszych linii terapii, n (%)				
0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	92 (23,2%)	59 (23,5%)
1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	92 (23,2%)	59 (23,5%)
2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	92 (23,2%)	59 (23,5%)
3+	0 (0,0%)	0 (0,0%)	92 (23,2%)	59 (23,5%)
Stopień zaawansowania choroby według ISS, n (%)				
I	70 (38,0%)	57 (46,7%)	167 (42,2%)	98 (39,0%)
II	75 (40,8%)	42 (34,4%)	148 (37,4%)	94 (37,5%)
III	35 (19,0%)	23 (18,9%)	73 (18,4%)	59 (23,5%)
Nieznany	4 (2,2%)	0 (0,0%)	8 (2,0%)	0 (0,0%)
Wcześniejsze leczenie, n (%)				
Bortezomib	93 (50,5%)	62 (50,8%)	261 (65,9%)	162 (64,5%)
Lenalidomid	34 (18,5%)	15 (12,3%)	79 (20,0%)	89 (35,5%)
Oporność w trakcie ostatniej stosowanej linii leczenia, n (%)				
Tak	36 (19,6%)	18 (14,8%)	110 (27,8%)	76 (30,3%)

Ogółem, w ramach populacji pacjentów otrzymujących leczenie w 2 linii obserwowano nieco starszych chorych po stronie badania *ASPIRE*, również w tym badaniu chorzy mieli średnio krótszy czas trwania choroby przed włączeniem do badania. Dodatkowo, obserwowano różnice w stopniu zaawansowania choroby według ISS, rodzaju wcześniejszego leczenia (w tym również wcześniejszego przeszczepu), oraz oporności na ostatnio stosowaną linię leczenia.

Analiza MAIC zakłada porównanie ocenianej interwencji (w tym przypadku KRd) z interwencją kontrolną (DVd), w populacji pacjentów zbliżonej do tej, w której oceniano leczenie kontrolne – w związku z czym, analizę MAIC prowadzono w populacji pacjentów dopasowanej do populacji badania *CASTOR*. Aby uzyskać taką populację po stronie terapii KRd, kryteria selekcji pacjentów z badania *CASTOR* zastosowano do populacji badania *ASPIRE*, a następnie wykorzystano uzyskane w ten sposób wagi do dopasowania charakterystyk wyjściowych w populacji oceny KRd, tak aby były zbliżone do populacji badania *CASTOR*. Ogółem, charakterystyki wyjściowe uznane za czynniki predykcyjne (w opinii ekspertów) uwzględnione w dopasowaniu obejmowały: liczbę wcześniejszej terapii, wcześniejsze stosowanie bortezomibu, wcześniejsze stosowanie lenalidomidu, wiek (< 65 vs ≥ 65 lat), stopień sprawności ECOG (0 vs 1 lub 2), czas od diagnozy (zmienna ciągła), stopień zaawansowania według ISS (I vs II lub III), wcześniejszy przeszczep komórek szpiku oraz oporność na ostatnio stosowaną linię leczenia. Inne czynniki predykcyjne, takie jak ryzyko cytogenetyczne, stężenie beta2-mikroglobuliny, czas od nawrotu choroby oraz wyjściowy klirens

kreatyniny nie mogły być wykorzystane w dopasowaniu z uwagi na brak danych dla tych parametrów w badaniu *CASTOR*.



Analizy wykonano w środowisku programistycznym R (wersja 3.5.2), wykorzystując kod opublikowany przez NICE DSU (*Guyot 2012*).

Należy zaznaczyć, że w międzyczasie opublikowane zostały wyniki analizy przeżycia OS w badaniu *CASTOR* (jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego *Sonneveld 2022*), w związku z czym w niniejszym dokumencie podjęto próbę aktualizacji porównania w zakresie przeżycia całkowitego, przy uwzględnieniu nowszych danych dla OS DVd (szczegóły przedstawiono w rozdziale 7.2).

7.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Indywidualne dane pacjentów w badaniu *CASTOR* zostały odtworzone na podstawie krzywych PFS, zamieszczonych w doniesieniu konferencyjnym (*Mateos 2018*) prezentowanym na konferencji ASH w 2018 roku (mediana okresu obserwacji 40,0 miesięcy, mediana PFS dla pacjentów leczonych w 2 linii 27,0 miesięcy, w populacji ITT 16,7 miesięcy), przy wykorzystaniu algorytmu opisanego w publikacji *Guyot 2012*. Następnie użyto modelu regresji Coxa, aby na podstawie indywidualnych danych pacjentów (ważone w celu dopasowania do docelowej populacji po stronie KRd oraz odtworzone z krzywej po stronie DVd) wyznaczyć krzywe przeżycia dla obu ocenianych terapii i wyznaczyć hazard względny PFS pomiędzy nimi.

Z uwagi na specyfikę analizy MAIC, nie wszyscy pacjenci z badania *ASPIRE* zostali uwzględnieni w obliczeniach. Spośród 184 chorych otrzymujących terapię KRd w 2 linii leczenia, 160 (87,0%) spełniło kryteria włączenia stosowane w badaniu *CASTOR*. Po wykluczeniu 5 pacjentów z brakującymi danymi, ostatecznie dane dla 155 (84,2%) chorych otrzymujących KRd zostały uwzględnione w analizie i zestawiono je z danymi dla 122 chorych z badania *CASTOR*. Analizę w populacji ITT wykonano analogicznie, dla 320 vs 251 chorych. Po zastosowaniu algorytmów MAIC, efektywna (obliczana jako stosunek kwadratu sumy wyznaczonych wag do sumy kwadratów tych wag) wielkość populacji leczonej w 2 linii, w której

oceniano KRd wyniosła 124, natomiast efektywna wielkość populacji ITT wyniosła 220. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie dopasowania wybranych charakterystyk wyjściowych dla kohorty KRd przed i po zastosowaniu algorytmu MAIC (charakterystyki dopasowane i nie dopasowane), oraz dla kohorty DVd.

Tabela 43. Wyniki dopasowania algorytmu MAIC dla poszczególnych charakterystyk wyjściowych przed i po dopasowaniu kohorty KRd do kohorty DVd.

Charakterystyka wyjściowa	KRd przed dopasowaniem	KRd po dopasowaniu	DVd
Populacja pacjentów leczonych w 2 linii			
Wiek ≥ 65 lat [odsetek]	0,531	0,451	0,451
Wiek < 65 la t[odsetek]	0,469	0,549	0,549
ECOG 0 [odsetek]	0,436	0,467	0,467
ECOG 1-2 [odsetek]	0,564	0,533	0,533
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych szpiku [odsetek]	0,486	0,623	0,623
Czas od diagnozy [lata]	2,8	3,62	3,62
Stopień zaawansowania wg ISS: I [odsetek]	0,386	0,467	0,467
Stopień zaawansowania wg ISS: II-III [odsetek]	0,615	0,533	0,533
Wcześniejsze stosowanie bortezomibu [odsetek]	0,503	0,508	0,508
Wcześniejsze stosowanie lenalidomidu [odsetek]	0,19	0,123	0,123
Oporność na ostatnią linię liczenia [odsetek]	0,196	0,148	0,148
Populacja ogólna			
Wiek ≥ 65 lat [odsetek]	0,47	0,474	0,474
Wiek < 65 la t[odsetek]	0,53	0,526	0,526
ECOG 0 [odsetek]	0,419	0,424	0,424
ECOG 1-2 [odsetek]	0,581	0,576	0,576
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych szpiku [odsetek]	0,553	0,622	0,622
Czas od diagnozy [lata]	3,77	4,7	4,7
Stopień zaawansowania wg ISS: I [odsetek]	1,77	1,9	1,9
Stopień zaawansowania wg ISS: II-III [odsetek]	0,429	0,39	0,39
Wcześniejsze stosowanie bortezomibu [odsetek]	0,571	0,61	0,61
Wcześniejsze stosowanie lenalidomidu [odsetek]	0,656	0,645	0,645
Oporność na ostatnią linię liczenia [odsetek]	0,199	0,355	0,355

Wyniki analizy MAIC dla oceny PFS podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. [Redacted]

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

7.2 Przeżycie całkowite (OS)

Z uwagi na fakt, że w momencie przeprowadzania obliczeń brak było dojrzałych wyników oceny przeżycia całkowitego w badaniu *CASTOR*, uniemożliwiło to przeprowadzenie wiarygodnego porównania w ramach analizy MAIC, autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili ocenę OS na podstawie wyników oceny PFS.

Aby zastępcza ocena OS w oparciu o wynik PFS była wiarygodna, musi istnieć silna korelacja tych dwóch wielkości na poziomie pacjentów, w związku z czym Wnioskodawca przeprowadził dodatkową analizę, w której oceniono korelację tych dwóch parametrów, a także wyznaczono zależność pomiędzy nimi pozwalającą obliczyć HR dla oceny OS w porównaniu KRd vs DVd. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny badań klinicznych, w którym uwzględniono badania RCT 3 fazy (oraz ich fazy dodatkowe) prowadzone w populacji dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym, porównujące schematy KRd lub Kd z terapiami stosowanymi w praktyce klinicznej, w tym ze schematami zawierającymi bortezomib, lenalidomid, talidomid, pomalidomid, elotuzumab, panobinostat lub standardową chemioterapię. Włączono badania, które prezentowały HR jednocześnie dla oceny PFS oraz OS.

Zależność pomiędzy ocenianymi efektami oceniano w modelu metaregresji, przyjmując jako zmienną objaśnianą logarytm HR dla oceny OS, a jako zmienną objaśniającą – logarytm HR dla oceny PFS. Założono, że leczenie nie mające wpływu na wynik PFS nie będzie miało wpływu na wynik OS, co było równoważne z przyjęciem przecięcia wykresu zależności liniowej ocenianych efektów (ang. *intercept*) w punkcie 0. Wyznaczony w takim modelu regresji współczynnik beta (współczynnik nachylenia krzywej) określał więc zależność logarytmu HR dla OS od logarytmu HR dla PFS. Metaregresję przeprowadzono

[REDACTED]

Tabela 47. [REDACTED]

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

8 Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

8.1 Opis metodyki

W ramach analizy badań rzeczywistej praktyki klinicznej z wykorzystaniem KRd włączono 14 badań bez randomizacji: *Byun 2020, Calafiore 2020, Chari 2020, Conticello 2019, Davies 2021, Duarte 2021, Kawaji-Kanayama 2022, Lee 2021, Mele 2021, Onda 2022, Palmieri 2020, Rocchi 2021, Steinmetz 2020* i *Wang 2013*. Dodatkowo uwzględniono jeszcze jedną publikację, *Martino 2022*, w której zaprezentowano zbiorczą analizę chorych uwzględnionych we włączonych próbach *Conticello 2019, Mele 2021, Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowo 20 pacjentów (łącznie 600 chorych), leczonych poza próbami klinicznymi, dla których dane nie były wcześniej opublikowane (z uwagi na to, że publikacja ta obejmowała w większości chorych opisanych w tym rozdziale już z innych prób, nie traktowano wyników z niej jako oddzielnego badania, a jedynie dopisano podsumowania zbiorcze z tej publikacji w opisie skuteczności i bezpieczeństwa).

Większość analizowanych badań było retrospektywnymi próbami bez grupy kontrolnej (w części z nich wyróżniono co prawda grupy kontrolne, ale nie stanowiły one wybranego komparatora w niniejszej analizie – szczegółowe informacje w przypisach tabeli zamieszczonej poniżej). Jedynymi prospektywnymi próbami były badania *Kawaji-Kanayama 2022* i *Wang 2013*. **W trzech próbach wyróżniono grupę kontrolną spełniającą kryteria komparatora niniejszej analizy, a mianowicie Kd (*Kawaji-Kanayama 2022, Onda 2022* i *Steinmetz 2020*).** W większości badań zaprezentowano informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii KRd, danych takich nie podano jedynie w próbie *Calafiore 2020*, gdzie zaprezentowano wyłącznie analizę bezpieczeństwa. Danych na temat bezpieczeństwa nie odnaleziono w badaniach *Chari 2020, Davies 2021* i *Steinmetz 2020*.

W części prób uwzględniono > 100 chorych, którzy otrzymali KRd (*Conticello 2019, Chari 2020, Davies 2021, Mele 2021, Onda 2022* (107 pacjentów w grupie KRd i 50 w grupie Kd), *Palmieri 2020, Rocchi 2021*, z czego najwięcej w badaniu *Davies 2021* – 218 pacjentów). W pozostałych badaniach (włączając grupy kontrolne w postaci Kd) liczba chorych mieściła się w zakresie od 19 do 86. Mediana okresu obserwacji w analizowanych badaniach mieściła się w przedziale 12,5-29 miesięcy. Większość prób było badaniami wielośrodkowymi, jedynie badanie *Calafiore 2020* zostało przeprowadzone w jednym ośrodku. Analizowane badania uzyskały dobrą lub bardzo dobrą jakość w skali NICE oraz bardzo dobrą jakość w skali NOS.

Szczegółowe informacje o metodyce opisywanych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; KRd (lub KRd vs Kd).

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja NICE	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Byun 2020</i>	IVB/6/8	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	mediana: 29 (zakres: 6-52) miesięcy	55, w tym podgrupa KRd: 41 i podgrupa KRd+HSCT: 14	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	wieloośrodkowe (Korea)	<i>National Research Foundation of Korea</i>
<i>Calafiore 2020</i>	IVB/6/8	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	kwiecień 2013 – luty 2020 [^]	31	Ocena bezpieczeństwa	1 (Włochy)	<i>Research Funding for University of Catania</i>
<i>Chari 2020</i>	IVB/6/8	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	mediana: 14,8 miesiąca	208*	Ocena skuteczności	wieloośrodkowe (USA)	<i>Takeda Pharmaceutical Company Limited</i>
<i>Coticello 2019^{##}</i>	IVB/6/8	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	mediana: 23,9 (zakres: 1-34) miesiąca	130	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	12 (Sycylia)	bd.
<i>Davies 2021</i>	IVB/6/8	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	mediana: 13,6 miesiąca	218*	Ocena skuteczności	wieloośrodkowe (USA)	<i>Millennium Pharmaceuticals, Takeda Pharmaceutical Company Limited</i>
<i>Duarte 2021</i>	IVB/6/8	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	mediana: 23 miesiące**	86**	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	10 (Argentyna)	bd.
<i>Kawaji-Kanayama 2022</i>	IIIB/ocena NOS: ****/*/**	Prospektywne badanie bez randomizacji z grupą kontrolną	mediana: 28,3 miesiąca	KRd vs Kd: 31 vs 19	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	9 (Japonia)	<i>Ono Pharmaceutical Co., Ltd</i>
<i>Lee 2021</i>	IVB/6/8	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	mediana: 14 (zakres: 0,77-40) miesięcy ^{^^}	55 ^{^^}	Ocena skuteczności ^{^^} i bezpieczeństwa	16 (Korea)	<i>Dong-A University</i>
<i>Mele 2021^{##}</i>	IVB/7/8	Retrospektywne badanie bez	mediana: 18 (zakres: 1,4-43) miesięcy;	130	Ocena skuteczności i	9 (Włochy)	bd.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
		randomizacji i grupy kontrolnej	data odcięcia danych: 31 październik 2019 r.		bezpieczeństwa		
<i>Onda 2022</i>	IIID/ ocena NOS: ****/*/**	Retrospektywne badanie bez randomizacji i z grupą kontrolną	mediana w grupie KRd***: 23,1 (zakres: 0,8-33,5) miesiąca mediana w grupie Kd***: 15,8 (zakres: 1,0-61,3) miesiąca	KRd vs Kd: 107 vs 50	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	17 (Japonia)	<i>Ono Pharmaceutical Co., Ltd.</i>
<i>Palmieri 2020##</i>	IVB/ 7/8	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	mediana: 27 (zakres: 2-50) miesięcy; data odcięcia danych: maj 2020 r.	123	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	14 (Włochy)	bd.
<i>Rocchi 2021##</i>	IVB/ 6/8	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	mediana: 12,5 miesiąca	197	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	6 (Włochy)	Amgen
<i>Steinmetz 2020</i>	IIID/ ocena NOS: ****/*/**	Retrospektywne badanie bez randomizacji i z grupą kontrolną ^{^^^}	bd.	KRd vs Kd: 59 vs 47	Ocena skuteczności	wieloośrodkowe (Niemcy)	Amgen GmbH
<i>Wang 2013</i>	IVB/ 6/8	Prospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	mediana (95% CI): 24,4 (10,6; 37,3) miesiąca	52 [#]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	wieloośrodkowe (USA)	bd.

* w badaniu wyróżnione jeszcze grupy, które nie stanowiły komparatora niniejszej analizy;

** w badaniu wyróżniono jeszcze grupy RVd, IRd i DRd, które nie stanowiły komparatora w niniejszej analizie, dlatego badania opisano jako próbę jednoramienną z grupą KRd;

*** dla chorych pozostających przy życiu (*survivors*);

[^] okres włączania pacjentów do badania;

^{^^} w ramach oceny skuteczności przedstawiono jedynie informacje dla grupy pacjentów rozpoczynających terapię K i Rd w tym samym momencie (n = 41), a nie jako K dodanego do już prowadzonego leczenia Rd (n = 14), gdyż nie było to zgodne z wnioskowanym PL; z uwagi na brak osobnych danych w analizie bezpieczeństwa przedstawiono informacje dla wszystkich chorych uwzględnionych w tej próbie;

^{^^^} przedstawiono dane jedynie dla grup KRd i Kd oraz w ramach II linii leczenia, gdyż inne grupy nie spełniały kryteriów komparatora przyjętego w analizie lub w innych liniach leczenia nie wyróżniono wyraźnie, że chorzy otrzymywali KRd i Kd;

[#] w niniejszym raporcie opisano z badania jedynie grupę określoną MPD (maximum planned dose), która pod względem dawkowania karfilzomibu była zgodna z ChPL;

^{##} dodatkowo odnaleziono publikację *Martino 2022*, w której przedstawiono zbiorczą analizę chorych uwzględnionych we włączonych próbach *Coticello 2019*, *Mele 2021*, *Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowo 20 pacjentów (łącznie 600 chorych), leczonych poza próbami klinicznymi, dla których dane nie były wcześniej opublikowane (z uwagi na to, że publikacja ta obejmowała w większości chorych opisanych

w tym rozdziale już z innych prób, nie traktowano wyników z niej jako oddzielnego badania, a jedynie dopisano podsumowania zbiorcze z tej publikacji w opisie skuteczności i bezpieczeństwa).

Dane o przepływie chorych w opisywanych badaniach podsumowuje poniższa tabela – informacje te z uwagi na przeważnie retrospektywny charakter badań ograniczały się w zasadzie to informacji o liczbie pacjentów uwzględnionych w próbie.

Tabela 49. Przepływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; KRd (lub KRd vs Kd).

Badanie	Przepływ pacjentów
<i>Byun 2020</i>	Do badania retrospektywnie włączono 55 pacjentów.
<i>Calafiore 2020</i>	Do badania retrospektywnie włączono 31 pacjentów.
<i>Chari 2020</i>	Do badania retrospektywnie włączono 208 chorych w grupie KRd.
<i>Conticello 2019</i>	Do badania retrospektywnie włączono 130 pacjentów.
<i>Davies 2021</i>	Do badania retrospektywnie włączono 218 chorych w grupie KRd.
<i>Duarte 2021</i>	Do badania retrospektywnie włączono 86 pacjentów leczonych KRd.
<i>Kawaji-Kanayama 2022</i>	Do badania prospektywnie włączono 31 pacjentów w grupie KRd i 19 w grupie Kd.
<i>Lee 2021</i>	Do badania retrospektywnie włączono 55 pacjentów.
<i>Martino 2022</i>	Do badania retrospektywnie włączono 600 pacjentów.
<i>Mele 2021</i>	Do badania retrospektywnie włączono 130 pacjentów.
<i>Onda 2022</i>	Do badania retrospektywnie włączono 107 chorych w grupie KRd i 50 w grupie Kd.
<i>Palmieri 2020</i>	Do badania retrospektywnie włączono 123 pacjentów.
<i>Rocchi 2021</i>	Do badania retrospektywnie włączono 197 pacjentów.
<i>Steinmetz 2020</i>	Do badania retrospektywnie włączono 59 chorych w grupie KRd i 47 w grupie Kd.
<i>Wang 2013</i>	Do badania prospektywnie włączono 52 pacjentów w grupie MPD KRd.

8.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Ogółem do analizowanych prób rzeczywistej praktyki klinicznej włączano chorych z RRMM, którzy byli leczeni KRd (lub Kd w przypadku badań z grupą kontrolną) w zdefiniowanym przedziale czasowym w jednym lub określonej grupie ośrodków badawczych. W niektórych próbach sprecyzowano definicję oporności lub nawrotu na wcześniejszą terapię. W 6 próbach (*Byun 2020*, *Chari 2020*, *Davies 2021*, *Duarte 2021*, *Rocchi 2021* i *Steinmetz 2020*) w kryteriach włączenia podano konkretnie, że do analizy włączono tylko dorosłych pacjentów.

W części analizowanych badań nie zdefiniowano kryteriów wykluczenia z próby. Przedstawiono je w badaniach *Chari 2020*, *Davies 2021*, *Duarte 2021*, *Onda 2022*, *Palmieri 2020*, *Steinmetz 2020* i *Wang 2013*

– obejmowały one najczęściej otrzymanie określonego leczenia przed włączeniem do próby lub występowanie choroby współtowarzyszącej dyskwalifikującej z udział w badaniu bądź otrzymanie analizowanej terapii w ramach innego badania klinicznego.

W związku z charakterem badań rzeczywistej praktyki klinicznej, kryteria selekcji włączanych populacji zazwyczaj nie były bardzo szczegółowe – zestawiono je szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 50. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; KRd (lub KRd vs Kd).

Badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Byun 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z MM, którzy otrzymali VTd jako I linię leczenia i jako II linię terapii otrzymali KRd, którzy mogli być kwalifikowani do HSCT 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Calafiore 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z RRMM W okresie od kwietnia 2013 r. do lutego 2020 r. chorzy otrzymali w ramach schematu ratunkowego trzeciej linii leki drugiej generacji, w tym KRd, w <i>Division of Hematology University Hospital</i> w Katanii we Włoszech, ale nie w ramach badania klinicznego 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Chari 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z RRMM zarejestrowani w <i>Optum's deidentified electronic health record (EHR) database</i>, którzy otrzymali schemat KRd, VRd lub IRd w ramach \geq II linii leczenia po 1 stycznia 2014 r. 	<ul style="list-style-type: none"> Otrzymanie SCT podczas analizowanej linii leczenia lub zastosowanie terapii przeciwnowotworowej lub SCT w okresie 6 miesięcy przed pierwszym rozpoznaniem MM
<i>Conticello 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z RRMM leczeni KRd od października 2016 r. do grudnia 2018 r. w 12 sycylijskich ośrodkach imienia <i>the Sicilian Myeloma Network</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Davies 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy zarejestrowani w <i>Optum's deidentified electronic health record (EHR) database</i> w okresie od 1 stycznia 2007 r. do 31 marca 2018 r. Diagnoza RRMM i terapia co najmniej 1 linią wcześniejszego leczenia, która inicjowała potrójny schemat terapii zawierający V, K, I lub D w połączeniu z Rd lub Pd (analizowano te skojarzenia stosowane w ramach II lub więcej linii leczenia) 	<ul style="list-style-type: none"> Otrzymanie SCT podczas analizowanej linii leczenia lub zastosowanie terapii przeciwnowotworowej lub SCT w okresie 6 miesięcy przed pierwszym rozpoznaniem MM
<i>Duarte 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy z RRMM (wg kryteriów IMWG 2014), którzy byli leczeni schematem opartym na Rd (w tym KRd) w okresie między majem 2013 r. a czerwcem 2019 r. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z białaczką plazmocytową Leczenie innymi schematami
<i>Kawaji-Kanayama 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z RRMM w wieku > 20 lat, którzy w okresie od czerwca 2017 r. do sierpnia 2019 r. otrzymali terapię z udziałem karfilzomibu (np. KRd lub Kd) 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Lee 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z RRMM (oporność, nawrót lub progresja po \geq 1 terapii anty-szpiczakowej) Leczenie KRd na własny koszt w okresie od maja 2016 r. do lutego 2018 r. w 16 centrach medycznych Korei 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Mele 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z RRMM Leczenie KRd w okresie od grudnia 2015 r. do sierpnia 2018 r. w 9 ośrodkach <i>Hematology Department of Rete Ematologica Pugliese</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano

Badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Onda 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z RRMM • Leczenie KRd lub Kd w okresie od marca 2016 r. do czerwca 2019 r. • Co najmniej 1 linia leczenia przed KRd lub Kd • Diagnoza rzutu lub nawrotu na podstawie kryteriów IMWG 	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z rygorystyczną całkowitą odpowiedzią (sCR) dzięki autologicznemu HSCT, którzy otrzymali KRd jako terapię konsolidującą
<i>Palmieri 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z RRMM leczeni KRd od kwietnia 2016 r. do kwietnia 2018 r. w 12 <i>Hematologic Divisions of Campania</i> oraz 2 <i>Hematologic Divisions of Calabria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy leczeni tylko Kd
<i>Rocchi 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z RRMM leczeni co najmniej 1 cyklem KRd w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej w 6 <i>Italian Hematologic Centers</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie zdefiniowano
<i>Steinmetz 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli chorzy z MM i diagnozą RR od co najmniej 1 wcześniejszej terapii ▪ Otrzymanie co najmniej jednej dawki terapii opartego na inhibitorze proteasomu w II lub III linii leczenia w okresie między 1 stycznia, a 30 czerwca 2017 r., bez względu na to, kiedy rozpoczęła się terapia oparta na inhibitorze proteasomu ▪ Lekarze, które zgłaszali przypadki musieli mieć co najmniej 3 lata klinicznego doświadczenia, być osobiście odpowiedzialni za zarządzanie i leczenie chorych z MM, stosować w codziennej praktyce terapię opartą na inhibitorze proteasomu oraz dostarczyć co najmniej 4 karty dokumentacji medycznej 	<ul style="list-style-type: none"> • Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu lub szpiczak tłęcy • Chorzy, którzy otrzymali terapię opartą na inhibitorze proteasomu w warunkach nawrotu w ramach badaniach klinicznego
<i>Wang 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z objawową i mierzalną MM, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po 1-3 linii terapii (nie wprowadzono ograniczeń co do rodzaju wcześniejszego leczenia, ale terapia ogólnoustrojowa powinna być przerwana co najmniej 3 tygodnie przed włączeniem, a radioterapia i immunoterapia co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem) ▪ Dozwolona była wcześniejsza terapia bortezomibem, lenalidomidem lub talidomidem, ale z zastrzeżeniami: <ul style="list-style-type: none"> – U pacjentów leczonych bortezomibem lub lenalidomidem, u których wystąpiła progresja podczas tej terapii, musiała ona nastąpić 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia, a chorzy nie mogli zakończyć terapii lenalidomidem z powodu AEs. Choroba oporna była zdefiniowana jako osiągnięcie mniej niż minimalnej odpowiedzi (MR) lub progresji podczas stosowanego leczenia ▪ Co najmniej trwały MR na jakąkolwiek stosowaną wcześniej terapię ▪ ECOG: 0-2 ▪ Oczekiwana długość życia > 3 miesiące ▪ Prawidłowe funkcje: wątroby (stężenie bilirubiny < 2 × GGN i aktywność ALT < 3 × GGN, szpiku kostnego (bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8 \text{ g/dl}$, liczba płytek krwi $\geq 50000/\text{mm}^3$) i nerek (klirens kreatyniny $\geq 50 \text{ ml/min}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Istotna klinicznie neuropatia (3. lub 4. stopnia nasilenia albo 2. stopnia nasilenia z bólem) na początku badania lub w ciągu 14 dni od jego rozpoczęcia • Poważna choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, w tym zastoinowa niewydolność serca (NYHA klasa III lub IV) • Objawowe niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub niekontrolowane nadciśnienie

8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 1593 pacjentów (w tym 116 z grup kontrolnych w postaci Kd). Odsetek mężczyzn mieścił się w przedziale 42-71%, a mediana wieku w przedziale 58-76 lat.

Wysokie ryzyko cytogenetyczne występowało przeważnie u 21,2-36% chorych, z wyjątkiem badania *Mele 2021*, gdzie stwierdzono go u 6% pacjentów. W większości badań pacjenci charakteryzowali się sprawnością ECOG w zakresie 0-2, ale były również próby (*Calafiore 2020*, *Kawaji-Kanayama 2022*, *Onda 2022* i *Lee 2021*), gdzie sprawność chorych była bardziej ograniczona – odsetek chorych z ECOG > 2 wahał się w zakresie około 4-16%. Stadium I wg ISS występowało u około 2-53% chorych, II u około 16-70% pacjentów, a III u około 6-52% chorych.

W ramach wcześniejszej terapii bortezomib otrzymało w większości badań około 23-100% pacjentów (tylko w badaniu *Steinmetz 2020* w grupie KRd podano, że takiego leczenia nie otrzymał żaden pacjent, a w próbie *Lee 2021* stosowało go 5% chorych), a lenalidomid około 81-98% chorych. Oporność na bortezomib została stwierdzona u około 18-54% pacjentów, a na lenalidomid u 9-70% chorych. Przed włączeniem do analizowanych prób 30-63% chorych miało wykonane przeszczepienie autologiczne, a 2-6% allogeniczne. Mediana linii wcześniejszych terapii mieściła się w zakresie 1-3,5.

Szczegółową charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badań rzeczywistej praktyki klinicznej; KRd (lub KRd vs Kd).

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres)	ECOG (%)	Stadium wg ISS (%)	Status choroby (%)	Wcześniejsza terapia (%)	Mediana linii wcześniejszych terapii (zakres)/odsetek chorych z poszczególnymi liniami
Byun 2020	55 (populacja ogólna)	32 (58,2%)	58 (39-65)	0-1: 44 (80,0%) ≥ 2: 11 (20,0%)	I: 2 (3,6%) II: 35 (63,6%) III: 18 (32,7%)	bd.	VTd: 55 (100%)	bd.
	41 (KRd)	23 (56,1%)	58 (39-65)	0-1: 33 (80,5%) ≥ 2: 8 (19,5%)	I: 1 (2,4%) II: 27 (65,9%) III: 13 (31,7%)	bd.	VTd: 41 (100%)	bd.
	14 (KRd+HSCT)	9 (64,3%)	58,5 (47-67)	0-1: 11 (78,6%) ≥ 2: 3 (21,4%)	I: 1 (7,1%) II: 8 (57,1%) III: 5 (35,7%)	bd.	VTd: 14 (100%)	bd.
Calafiore 2020	31	22 (71%)	66 (50-78)	0-2: 26 (84%) > 2: 5 (16%)	I: 10 (32%) II: 5 (16%) III: 16 (52%)	choroba oporna: 17 (55%) nawrót agresywny: 5 (16%) nawrót biochemiczny: 9 (29%)	przeszczerpienie autologiczne: 15 (48%) przeszczerpienie allogeniczne: 0 (0%) ciągła terapia lenalidomidem: 7 (23%)	bd.
Chari 2020	208	bd.	65 (IQR: 56; 74)	0-1: 63 (30,3%) 2-4: 8 (3,9%) nieznane: 137 (65,9%)	I/II: 50 (24,0%) III: 18 (8,7%) nieznane: 140 (67,3%)	bd.	SCT: 72 (34,6%) terapia immunomodulująca i inhibitor proteasomu: 145 (69,7%) tylko inhibitor proteasomu: 53 (25,5%) tylko terapia immunomodulująca: 7 (3,4%) oporność na terapię immunomodulującą i inhibitor proteasomu: 45 (21,6%) oporność na terapię immunomodulującą: 10 (4,8%) oporność na inhibitor proteasomu: 113 (54,3%)	1,5 (1-9)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres)	ECOG (%)	Stadium wg ISS (%)	Status choroby (%)	Wcześniejsza terapia (%)	Mediana linii wcześniejszych terapii (zakres)/odsetek chorych z poszczególnymi liniami
<i>Conticello 2019</i>	130	73 (56%)	62 (33-86)	bd.	I: 46 (35%) II: 43 (33%) III: 41 (32%)	bd.	bortezomib: 126 (96%) lenalidomid: 53 (40%) talidomid: 78 (60%) pomalidomid: 16 (12%) pojedyncze autologiczne przeszczepienie: 40 (30%) podwójne autologiczne przeszczepienie: 40 (30%) przeszczepienie allogeniczne: 3 (2%)	2 (1-10), w tym: 1-3: 114 (88%) ≥ 4: 16 (12%)
<i>Davies 2021</i>	218	bd.	64 (IQR: 56; 74 0)	0-1: 18,4% 2-4: 3,2% nieznane: 78,4%	I/II: 45* (20,6%) III: 13* (6,0%) nieznane: 160* (73,4%)	bd.	terapia immunomodulująca i inhibitor proteasomu: 146* (67,0%) tylko inhibitor proteasomu: 57* (26,2%) tylko terapia immunomodulująca: 12* (5,5%) daratumumab: 10* (4,6%) oporność na terapię immunomodulującą i inhibitor proteasomu: 47* (21,6%) oporność na terapię immunomodulującą: 14* (6,4%) oporność na inhibitor proteasomu: 116* (53,2%) oporność na terapię immunomodulującą albo inhibitor proteasomu: 41* (18,8%) oporność na wcześniejszą linię leczenia: 186* (85,3%) przeszczepienie komórek macierzystych: 73* (33,5%)	2: 101* (46,3%) 3: 55* (25,2%) 4: 35* (16,1%) ≥ 5: 27* (12,4%)
<i>Duarte 2021</i>	81	49 (57%)	59 (54-67)	≥ 2: 34 (39%)	I: 29 (36%) II: 38 (34%) III: 24 (30%)	bd.	leki immunomodulujące: 57 (60%) inhibitory proteasomu: 86 (100%) przeszczepienie komórek macierzystych: 53 (61%) oporność na lenalidomid: 25 (29%) oporność na bortezomib: 40 (46%)	2 (1-2)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres)	ECOG (%)	Stadium wg ISS (%)	Status choroby (%)	Wcześniejsza terapia (%)	Mediana linii wcześniejszych terapii (zakres)/odsetek chorych z poszczególnymi liniami
							oporność na lenalidomid i bortezomib: 15 (17%)	
<i>Kawaji-Kanayama 2022</i>	KRd (N = 31)	15 (48%*)	76 (47-81)	0: 15 (48%*) 1: 11 (35%*) 2: 3 (10%) 3: 2 (6%*) 4: 0 (0%) no.: 0 (0%)	I: 9 (29%*) II: 10 (32%*) III: 10 (32%*) no.: 1 (3%*)	bd.	bortezomib: 28 (90,3%) lenalidomid: 22 (71,0%) oporność na bortezomib: 12 (38,7%) oporność na lenalidomid: 10 (32,3%)	1 (1-4)
	Kd (N = 19)	9 (47%*)	70 (41-81)	0: 9 (47%*) 1: 5 (26%*) 2: 1 (5%*) 3: 2 (11%*) 4: 2 (11%*) no.: 0 (0%)	I: 5 (26%*) II: 7 (37%*) III: 7 (37%*) no.: 0 (0%)	bd.	bortezomib: 17 (89,5%) lenalidomid: 13 (68,4%) oporność na bortezomib: 9 (47,4%) oporność na lenalidomid: 9 (47,4%)	2 (1-7)
<i>Lee 2021</i>	55**	28 (51%)	61 (28-84)	0-1: 34 (62%) 2: 16 (29%) ≥ 3: 5 (9%)	I i II: 31 (56%) III: 22 (40%) nieznane: 2 (4%)	bd.	bortezomib: 54 (98%) talidomid: 38 (69%) lenalidomid: 3 (5%) przeszczepienie autologiczne: 30 (55%) przeszczepienie allogeniczne: 3 (6%) brak odpowiedzi na bortezomib: 24 (43%) oporność lub progresja podczas terapii Rd: 14 (25%)	2 (1-5)
<i>Mele 2021</i>	130	bd.	66 (34-81)	bd.	III: 52 (42%)	bd.	przeszczepienie autologiczne: 70 (54%) przeszczepienie allogeniczne: 6 (5%) bortezomib/lenalidomid: 126 (97%)/47 (36%) bortezomib i lenalidomid: 43 (33%) pomalidomid/przeciwciała monoklonalne: 8 (6%)/3 (2%) oporność na bortezomib: 18 (14%) oporność na lenalidomid: 11 (9%) bortezomib i lenalidomid: 2 (2%)	1 (1-11), w tym: 2: 24 (18%) ≥ 3: 35 (37%)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres)	ECOG (%)	Stadium wg ISS (%)	Status choroby (%)	Wcześniejsza terapia (%)	Mediana linii wcześniejszych terapii (zakres)/odsetek chorych z poszczególnymi liniami
							oporność na ostatnią terapię: 24 (21%)	
Onda 2022	KRd (N = 107)	53 (49,5%)	67 (41-84)	0: 56 (52,3%) 1: 23 (21,5%) 2: 8 (7,5%) 3: 8 (7,5%) 4: 7 (6,5%) bd.: 5 (4,7%)	I lub II: 78 (72,9%) III: 21 (19,6%) bd.: 8 (7,5%)	bd.	bortezomib: 106 (99,1%) lenalidomid: 88 (82,2%) oporność na bortezomib: 58 (54,2%) oporność na lenalidomid: 61 (57,0%)	3 (1-14)
	Kd (N = 50)	21 (42,0%)	69 (35-88)	0: 26 (52,0%) 1: 14 (28,0%) 2: 4 (8,0%) 3: 3 (6,0%) 4: 1 (2,0%) bd.: 2 (4,0%)	I lub II: 36 (72,0%) III: 13 (26,0%) bd.: 1 (2,0%)	bd.	bortezomib: 48 (96,0%) lenalidomid: 43 (86,0%) oporność na bortezomib: 27 (54,0%) oporność na lenalidomid: 35 (70,0%)	3,5 (1-12)
Palmieri 2020	123	74 (60,2%*)	60 (34-81)	bd.	bd.	nawrót objawowy [^] : 18 (15%) nawrót biochemiczny [^] : 57 (46%) oporność na wcześniejszą terapię [^] : 48 (39%)	przeszczepienie autologiczne: 78 (63%) bortezomib: 119 (97%) lenalidomid: 54 (44%)	1: 51 (41%) 2: 37 (30%) 3: 19 (15%) ≥ 4: 16 (13%)
Rocchi 2021	197	114 (58%)	63 (IQR: 56. 69)	bd.	I***: 85 (53%) II: 28 (18%) III: 46 (29%)	kliniczna progresja choroby [^] : 134* (68%) nawrót biochemiczny [^] : 51* (26%) nawrót w oparciu o nowe biomarkery [^] : 12* (6%)	bortezomib: 189 (96%) lenalidomid: 89 (45%) przeszczepienie autologiczne: 122 (62%) oporność na bortezomib: 35 (18%) oporność na lenalidomid: 44 (22%)	2 (1-8), w tym: 1: 86 (44%) 2: 47 (24%) ≥ 3: 64 (32%)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres)	ECOG (%)	Stadium wg ISS (%)	Status choroby (%)	Wcześniejsza terapia (%)	Mediana linii wcześniejszych terapii (zakres)/odsetek chorych z poszczególnymi liniami
Steinmetz 2020	KRd (N = 59)	40 (67,8%)	65 (42-81) [#]	0-1: 53 (89,8%) 2: 6 (10,2%) 3-4: 0 (0%)	I: 8 (14,5%) ^{##} II: 25 (45,5%) ^{##} III: 22 (40,0%) ^{##}	bd.	lenalidomid: 0 (0%) co najmniej 1 przeszczepienie: 43 (72,9%)	1: 100%
	Kd (N = 47)	31 (66,0%)	71 (26-83) [#]	0-1: 11 (23,4%) 2: 36 (76,6%) 3-4: 0 (0%)	I: 1 (2,1%) ^{##} II: 33 (70,2%) ^{##} III: 13 (27,7%) ^{##}	bd.	lenalidomid: 16 (34,0%) co najmniej 1 przeszczepienie: 9 (19,1%)	1: 100%
Wang 2013	52 ^{^^}	31 (59,6%)	63,0 (44-86)	0: 25 (48,1%) 1: 23 (44,2%) 2: 4 (7,7%)	bd.	bd.	kortykosteroidy: 50 (96,2%) bortezomib: 42 (80,8%) lenalidomid: 38 (73,1%) talidomid: 24 (46,2%) bortezomib i lenalidomid: 31 (59,6%) bortezomib i lenalidomid lub talidomid: 38 (73,1%) czynniki alkilujące: 37 (71,2%) antracykliny: 20 (38,5%) przeszczepienie: 29 (55,8%); 1 chory otrzymał przeszczep allogeniczny	3 (1-5)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** przedstawiono dane dotyczące wszystkich pacjentów uwzględnionych w próbie, gdyż w ramach opisu charakterystyk wyjściowych nie zaprezentowano osobnych wyników dla grupy pacjentów rozpoczynających terapię K i Rd w tym samym momencie i dla grupy K dodanego do już prowadzonego leczenia Rd, który to schemat nie był zgodny z wnioskowanym PL;

*** na 159 pacjentów;

w momencie rozpoczęcia terapii II linii;

w momencie diagnozy;

^ podane jako przyczyny rozpoczęcia terapii KRd;

^^ w niniejszym raporcie opisano z badania jedynie grupę określoną MPD, która pod względem dawkowania karfilzomibu była zgodna z ChPL;

^^^ w próbie określone jako *poor*.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

8.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W opisywanych badaniach chorzy biorący w nich udział otrzymywali terapię trójlekową KRd (a w trzech próbach z grupą kontrolną także Kd). Ogółem, we wszystkich analizowanych badaniach dawkowanie K i V było zgodne z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jak i wnioskowanym programie lekowym, choć zdarzały się odstępstwa w określonym czasie wlewu karfilzomibu (w próbach od 2 do 30 minut w porównaniu do zalecanych 10 minut). W czterech analizowanych badaniach nie podano informacji na temat szczegółów stosowanego schematu KRd (*Chari 2020, Davies 2021, Duarte 2021 i Steinmetz 2020*), ale założono, że z uwagi na to, że były to badania rzeczywistej praktyki klinicznej, sposób ten musiał być zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Zaznaczyć trzeba, że w niektórych próbach dopuszczono mniejszą dawkę deksametazonu niż zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*Calafiore 2020, Conticello 2019, Mele 2021, Onda 2022, Palmieri 2020 i Rocchi 2021*), a w badaniu *Lee 2021* była ona zgodna z decyzją lekarza. Mediana liczby zastosowanych w próbach rzeczywistej praktyki klinicznej cykli KRd mieściła się w zakresie 3-11. W przypadku schematu Kd w badaniach (jeżeli podano taką informację) stosowano zazwyczaj karfilzomib zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (dawka początkowa 20 mg/m², zwiększana następnie do 56 mg/m²), co odbiega nieco od dawkowania w obowiązującym programie lekowym.

W części badań pacjenci otrzymywali profilaktykę przeciwwzakaźną i antybiotykową, która obejmowała najczęściej trimetoprim i sulfametoksazol. Dopuszczana była także terapia wspomagająca EPO i G-CSF.

Dane dotyczące interwencji stosowanej w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 52. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; KRd (lub KRd vs Kd).

Badanie	Oceniana interwencja
<i>Byun 2020</i>	28-dniowe cykle leczenia KRd : karfilzomib w dawce 20/27 mg/m ² (w dniach 1.-2., 8.-9., 15.-16.), lenalidomid w dawce 25 mg/dzień (w dniach 1-21) oraz deksametazon w dawce 40 mg/tydz. Mediana liczby cykli KRd (zakres) w populacji ogólnej badania: 7 (1-24).
<i>Calafiore 2020</i>	Leczenie KRd składało się z 28-dniowych cykli, podczas których karfilzomib był podawany dożylnie przez 2 następujące po sobie dni w tygodniu, przez 3 tygodnie. Karfilzomib podawano w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/ m ² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosiła 40 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można było zwiększyć do 27 mg/ m ² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Badanie	Oceniana interwencja
	<p>Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. pomijano. Lenalidomid podawano zazwyczaj doustnie w dawce 25 mg w dniach 1-21 każdego 28-tygodniowego cyklu, a deksametazon w dawce 40 mg raz w tygodniu (dla pacjentów w wieku < 75 lat) i 20 mg raz w tygodniu (dla pacjentów w wieku ≥ 75 lat) do progresji.</p> <p>Autorzy próby podali, że w ramach leczenia współtowarzyszącego pacjenci otrzymywali profilaktykę przeciwzakaźną, składającą się z trimetoprimu i sulfametoksazolu w dawce 800 mg dwa razy dziennie dwa dni w tygodniu i acyklowiru w dawce 200-400 mg dziennie. W ramach profilaktyki wtórnej stosowano erytropoetynę, przyjmowaną zgodnie z wytycznymi ESMO. W grupie KRd w ramach profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 26 pacjentów otrzymywało kwas acetylosalicylowy, 1 heparynę o niskiej masie cząsteczkowej, a 4 inną terapię.</p>
<i>Chari 2020</i>	Nie podano szczegółów na temat dawkowania poszczególnych schematów leczenia.
<i>Conticello 2019</i>	<p>Wszyscy pacjenci otrzymali karfilzomib w dawce 20 mg/m² w 30-minutowym wlewie w 1. i 2. dniu, a następnie w dawce 27 mg/m² w dniach 8., 9., 15. i 16. 1. cyklu oraz w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. kolejnych cykli. Oprócz tego chorzy otrzymywali deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. oraz lenalidomid w dawce 25 mg doustnie w dniach 1-21. każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p>Zgodnie z harmonogramem badania <i>ASPIRE</i> leczenie zaplanowano na 18 miesięcy, a następnie kontynuowano leczenie lenalidomidem i deksametazonem aż do wystąpienia progresji. W przypadku wystąpienia określonych wcześniej zdarzeń hematologicznych i niehematologicznych dawki karfilzomibu i lenalidomidu mogły być zmniejszane, zgodnie z rekomendacjami producenta i wyborem lekarza.</p> <p>Leczenie przerywano w sytuacji wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych AEs bądź cofnięcie zgody. W niektórych ośrodkach zdecydowano się kontynuować terapię poza 18 zaplanowanych cykli, do momentu wystąpienia progresji.</p> <p>Leczenie współtowarzyszące: podczas leczenia KRd 100 pacjentów otrzymywało bifosfoniany co 4 tygodnie. Profilaktykę antybiotykową i przeciwwirusową prowadzono z użyciem trimetoprimu i sulfametoksazolu (800 mg dwa razy dziennie, dwa razy w tygodniu) i acyklowirem 200, 400 lub 800 mg dziennie, zgodnie z założeniami ośrodka. Terapię wspomagającą EPO i G-CSF była podawana zgodnie z wytycznymi ASH/ASCO oraz założeniami ośrodka.</p> <p>Mediana liczby cykli (zakres): 12 (2-29). Średni czas leczenia: 12 miesięcy. Profilaktyka wtórna z udziałem G-CSF: 20 (15%).</p> <p>Przetoczenie płytek krwi: 5 (4%*). EPO: 48 (37%). Przetoczenie czerwonych krwinek: 12 (9%).</p> <p>W momencie analizy 31 pacjentów nie ukończyło planowanych 18 cykli KRd (18 z nich otrzymało co najmniej 12 cykli). Wśród 21 pacjentów, którzy ukończyli 18 cykli, 18 pozostało na terapii podtrzymującej KRd (2 pacjentów otrzymało 19 cykli, 6 pacjentów 20 cykli, a 10 chorych 25 cykli).</p>
<i>Davies 2021</i>	Nie podano szczegółów na temat dawkowania poszczególnych schematów leczenia.
<i>Duarte 2021</i>	<p>Nie podano dokładnych informacji na temat stosowanego schematu KRd.</p> <p>Mediana czasu trwania terapii [IQR]: 5,5 miesiąca (3; 10).</p>
<i>Kawaji-Kanayama 2022</i>	<p>Oba analizowane schematy leczenia (KRd i Kd) stosowano zgodnie z zasadami z głównych badań je oceniających, a modyfikacja z powodu wystąpienia AEs lub stanu pacjenta była przeprowadzana zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.</p> <p>Profilaktyka acyklowirem i trimetoprimem sulfametoksazolu była zalecana. Dozwolone było wykorzystanie G-CSF w przypadku neutropenii.</p> <p>Mediana cykli KRd (zakres): 4 (1-41).</p> <p>Mediana cykli Kd (zakres): 4 (1-25).</p> <p>Mediana dawki K w schemacie KRd i Kd (zakres) [mg/m²]: odpowiednio 27 (20-27) vs 56 (20-56).</p> <p>Mediana pojedynczej dawki deksametazonu w schemacie KRd i Kd (zakres) [mg]: 20 (8-40) i 20 (4-40).</p>

Badanie	Oceniana interwencja
	Mediana dawki lenalidomidu (zakres) [mg]: 15 (5-25).
Lee 2021	<p>KRd: lenalidomid podawano w dawce 25 mg w dniach 1-21, a deksametazon w dawce i schemacie ustalonym przez lekarza prowadzącego. Karfilzomib podawano dożylnie, począwszy od dawki 20 mg/m² w dniu 1. i 2. cyklu 1, a następnie 27 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. do cyklu 12 oraz w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18, a następnie przerywano terapię karfilzomibu.</p> <p>Mediana liczby cykli terapii (zakres): 4 (1-18). Mediana liczby dni leczenia (zakres): 148 (1-521). Mediana względnej intensywności dawki K (zakres): 0,97 (0,27-1,00). Mediana względnej intensywności dawki R (zakres): 0,73 (0,01-1,00). Mediana względnej intensywności dawki d (zakres): 0,89 (0,04-1,00).</p>
Mele 2021	<p>KRd: karfilzomib podawano w postaci 10-minutowego wlewu w dniu 1., 2., 8., 9., 15. i 16. (dawka początkowa 20 mg/m² w 1. i 2. dniu 1 cyklu, dawka docelowa: 27 mg/m²) w cyklach 1-12, a następnie w dniu 1., 2., 15. i 16. podczas cykli 13-18 lub do wystąpienia progresji. Lenalidomid w dawce 25 mg podawano w dniach 1-21 cyklu, a deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 21. i 22 cyklu.</p>
Onda 2022	<p>KRd: karfilzomib dożylnie w dawce 20 mg/m² w dniu 1. i 2., a następnie w dawce 27 mg/m² w dniach 8., 9., 15. i 16. w 1. cyklu oraz w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w kolejnych cyklach; deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. oraz lenalidomid w dawce 25 mg doustnie w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p>Kd: karfilzomib dożylnie w dawce 20 mg/m² w dniu 1. i 2., a następnie w dawce 56 mg/m² w dniach 8., 9., 15. i 16. w 1. cyklu oraz w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w kolejnych cyklach; deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. Podawanie karfilzomibu w dawce 70 mg/m² raz w tygodniu było dozwolone, choć w okresie obserwacji badania nie było jeszcze dozwolone w Japonii.</p> <p>Dawki wszystkich leków, tj. KRd lub Kd, a także przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych i przeciw-wirusowych oraz przeciwplatekcyjnych były ustalane zgodnie z decyzją badacza.</p> <p>Mediana cykli leczenia w grupie KRd wyniosła 3 (zakres: 1-19), a w grupie Kd 4 (zakres: 1-36).</p>
Palmieri 2020	<p>Zaplanowano 18 cykli leczenia KRd. Karfilzomib podawano dożylnie w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. każdego 1-12 cyklu (dawka początkowa 20 mg/m² w dniach 1. i 2. pierwszego cyklu; dawka docelowa 27 mg/m²), natomiast w cyklach 13-18 podawano go w dniach 1., 2., 15. i 16. Doustny lenalidomid podawano w dawce 25 mg od 1-21 dnia każdego cyklu. Dla deksametazonu wyróżniono 2 możliwe schematy, zgodnie z wyborem lekarza: 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. lub 20 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. Po zakończeniu 18 cykli leczenie karfilzomibem mogło być zakończone, a lenalidomid i deksametazon kontynuowany, zgodnie z założeniami badania <i>ASPIRE</i>, bądź mogło być ono prowadzone dalej, razem z innymi dwoma terapiami do wystąpienia progresji lub nieoczekiwanej toksyczności, zgodnie z wytycznymi <i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>.</p> <p>Mediana liczby cykli KRd: 11 (zakres: 1-34).</p> <p>Deksametazon w dawce 20 mg 2 x w tyg. stosowało 73 pacjentów, a w dawce 40 mg raz na tydzień 50 pacjentów.</p>
Rocchi 2021	<p>Wszyscy pacjenci otrzymywali dożylnie karfilzomib w standardowej dawce (20 mg/m² podczas pierwszego i drugiego wlewu, a następnie w dawce 27 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16.) w połączeniu z deksametazonem w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. oraz lenalidomidem doustnie w dawce 25 mg w dniach 1-21 każdego z 28-dniowych cykli. Zgodnie ze schematem z badania <i>ASPIRE</i>, po 12 cyklach karfilzomib był ograniczany (do dni 1., 2., 15. i 16.) i mógł być podawany po 18 cyklu w zależności od decyzji badacza. Dawka każdego z leków była dostosowywana zgodnie z rekomendacjami w przypadku wystąpienia określonych wcześniejszych chorób współistniejących.</p>

Badanie	Oceniana interwencja
	<p>53 (27%) chorych rozpoczęło terapię lenalidomidem w dawce 15 mg lub mniej z uwagi na cytopenię lub uszkodzenie nerek. Pozostałe leki były wdrożone zgodnie z zakładanym schematem u wszystkich pacjentów.</p> <p>Profilaktykę przeciwzakrzepową zastosowano u 193 chorych (98%), głównie było to podanie heparyny albo aspiryny, odpowiednio 52% i 46%.</p> <p>Mediana cykli KRd (IQR): 7 (4,0; 12,0). W momencie analizy 94 (48%) było nadal w trakcie leczenia, a 5 z nich (2,5%) otrzymywało KRd powyżej 18 cyklu.</p>
<i>Steinmetz 2020</i>	<p>Nie podano szczegółów na temat dawkowania poszczególnych schematów leczenia (w tym KRd i Kd).</p>
	<p>Leczenie KRd podawano w 28-dniowych cyklach. W grupie MPD karfilzomib podawany był dożylnie w ramach 2-10-minutowych wlewow w 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dniu, w dawce początkowej 20 mg/m² w 1. i 2. dniu 1. cyklu, a następnie w dawce 27 mg/m². Lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg/dzień w dniach 1-21, a deksametazon w dawce 40 mg raz na tydzień. Przed podaniem karfilzomibu w 2., 9. i 16. dniu cyklu można podać opcjonalną dawkę deksametazonu, jeśli związana z leczeniem gorączka lub inne zdarzenia wystąpiły w dowolnym momencie dnia poprzedzającego podanie karfilzomibu. Modyfikacje dawki z powodu toksyczności były dozwolone i obejmowały opóźnienie podania dawki do czasu ich ustąpienia lub poprawy toksyczności bądź redukcję dawki karfilzomibu (20 i 15 mg/m²) i lenalidomidu (20, 15 i 10 mg). Deksametazon mógł zostać zredukowany do dawki 20 mg raz na tydzień, a następnie raz na dwa tygodnie, w razie konieczności. W momencie rozpoczęcia fazy 2 badania, chorzy włączeni do niższej dawki mogli zwiększyć dawkę do schematu MPD zgodnie z decyzją lekarza i jeśli ukończyli co najmniej 4 cykle KRd.</p> <p><i>Wang 2013</i></p> <p>Leczenie dodatkowe: allopuryinol profilaktycznie dla pacjentów zagrożonych zespołem rozpadu guza, antybiotyki (cyprofloksacyny, amoksycylina lub trimetoprim/sulfametoksazol tylko podczas 1. cyklu), leczenie przeciwwirusowe (walacyklowir, famcyklowir lub acyklowir), inhibitory pompy protonowej i antykoagulanty (aspiryna, heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna zgodnie ze wskazaniami).</p> <p>Pacjenci, którzy uzyskali przynajmniej stabilną chorobę po łącznie 4 cyklach (włącznie z fazą 1b próby) mogli otrzymać do 8 dodatkowych cykli terapii w wysokości dawki ostatnio przez nich tolerowanej. Chorzy, którzy osiągnęli co najmniej stabilną chorobę po łącznie 12 cyklach terapii mogli otrzymać 6 dodatkowych cykli podtrzymujących ze zmodyfikowanym schematem KRd (podawanie w dniach 1., 2., 15. i 16.) w wysokości dawki ostatnio przez nich tolerowanej. Chorzy, którzy ukończyli łącznie 18 cykli terapii mogli kontynuować KRd zgodnie z decyzją badacza i za zgodną sponsora lub jeśli zostali włączeni do fazy rozszerzonej.</p> <p>Mediana liczby rozpoczętych cykli (zakres) – K vs R vs d: 9,5 (1-45) vs 8,5 (1-44) vs 9,0 (1-44).</p> <p>Mediana liczby dawek (zakres) – K vs R vs d: 51,5 (2-246) vs 152,0 (2-885) vs 28,0 (1-156).</p>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

8.4 Skuteczność kliniczna

Dane na temat poszczególnych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności KRd w ramach badań rzeczywistej praktyki klinicznej zebrano w tabeli poniżej (z analiz w podgrupach przedstawionych w badaniach zaprezentowano informacje dotyczące wcześniejszego leczenia lenalidomidem bądź bortezomibem, a także ASCT [lub jego braku], oporności na lenalidomid i bortezomib [lub jej braku], liczby linii wcześniejszego leczenia oraz ryzyka cytogenetycznego [wysokie vs standardowe]).

Tabela 53. Ocena skuteczności; KRd (lub KRd vs Kd); badania rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie	Liczba chorych	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Odpowiedź na leczenie	Inne punkty końcowe oceny skuteczności
<i>Byun 2020</i>	55	10 miesięcy (0-25)		Populacja ogólna: sCR: 6 (10,9%) CR: 20 (36,4%) VGPR: 8 (14,5%) PR: 15 (27,3%) StD: 3 (5,5%) PD: 3 (5,5%)	
		Mediana PFS KRd vs KRd+HSCT: 12 mies. vs nie osiągnięta, p = 0,004 (bez względu czy było to pierwsze HSCT [p = 0,037] czy drugie [p = 0,038])	Mediana OS KRd vs KRd+HSCT: p = 0,061	KRd: sCR: 5 (12,2%) CR: 15 (36,6%) VGPR: 4 (9,8%) PR: 12 (29,3%) StD: 2 (4,9%) PD: 3 (7,3%)	–
		Mediana PFS w podgrupie KRd (pacjenci z opornością na bortezomib vs bez niej): 12 mies. vs 14 mies., p = 0,039		KRd+HSCT: sCR: 1 (7,1%) CR: 5 (35,7%) VGPR: 4 (28,6%) PR: 3 (21,4%) StD: 1 (7,1%) PD: 0 (0%)	
<i>Chari 2020**</i>	208	bd.	bd.	bd.	Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w ≥2 linii terapii (bez dopasowania): 8,6 miesiąca Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w 2 lub 3 linii terapii (bez dopasowania): 9,5 miesiąca Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w ≥2 linii terapii (z dopasowaniem): 10,9 miesiąca
<i>Conticello 2019</i>	130	22,9 Mediana PFS była znacznie mniejsza u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym w porównaniu do standardowego: 8,4 mies.	nie osiągnięta 2-letnie OS było istotnie większe u pacjentów z standardowym ryzykiem cytogenetycznym w odniesieniu do	ORR: 79 (61%) CBR: 101 (77%) CR: 24 (18%) VGPR: 25 (19%) PR: 30 (23%) MR: 18 (14%)	–

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Badanie	Liczba chorych	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Odpowiedź na leczenie	Inne punkty końcowe oceny skuteczności
		vs nie osiągnięto, p < 0,0001, HR = 3,69 (95% CI: 1,53; 8,88)	wysokiego: nie osiągnięto vs 11,6 mies., p = 0,0001, HR = 4,59 (95% CI: 1,64; 12,88)	StD: 9 (7%) PD: 24 (19%) w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali <18 cykli (n = 109): ORR (61 [55%]), CR (15 [14%]), VGPR (21 [19%]), PR (25 [22%]), MR (16 [15%]), StD (8 [7%]), PD (24 [22%]) w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali ≥18 cykli (n = 109): ORR (18 [85%]), CR (9 [40%]), VGPR (4 [20%]), PR (25 [22%]), MR (5 [25%]), StD (1 [5%]), PD (0 [0%]) Mediana liczby cykli do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 6 (zakres: 2-9), u 7/79 chorych nastąpiło to podczas pierwszych dwóch cykli Jakość odpowiedzi na leczenie poprawiała się z cyklu na cykl	
Duarte 2021	86	20 (chorzy oporni na lenalidomid: 12) 18-mies. PFS (95% CI): 52% (39%; 63%)	18-mies. OS (95% CI): 68% (56%; 77%)	≥ VGPR: 33* (38%) CR/sCR: 18* (21%) Ogólna odpowiedź na leczenie: 54* (63%) Chorzy oporni na lenalidomid, odpowiednio 20%, 8% i 48%	–
Davies 2021**	218	bd.	bd.	bd.	Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w ≥2 linii terapii (bez dopasowania): 8,8 mies. (n = 146, mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.) Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w ≥2 linii terapii (z

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Badanie	Liczba chorych	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Odpowiedź na leczenie	Inne punkty końcowe oceny skuteczności	
					dopasowaniem): 10,0 mies. (n = 146, mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.) Mediana czasu terapii w ≥ 2 linii leczenia (bez dopasowania): 7,0 mies.	
				KRd vs Kd: CR/sCR: 9 (29,0%) vs 2 (10,5%); RR = 2,76 (0,67; 11,43) p = 0,1619* VGPR: 7 (22,6%) vs 3 (15,8%); RR = 1,43 (0,42; 4,87) p = 0,5674* PR: 9 (29,0%) vs 9 (47,4%); RR = 0,61 (0,30; 1,27) p = 0,1865* StD: 3 (9,7%) vs 2 (10,5%); RR = 0,92 (0,17; 5,01) p = 0,9226* PD: 3 (9,7%) vs 3 (15,8%); RR = 0,61 (0,14; 2,73) p = 0,5210* ORR: 25* (80,6%) vs 14* (73,7%), NS; RR = 1,09 (0,80; 1,51) p = 0,5795*		
<i>Kawaji-Kanayama 2022</i>	KRd vs Kd: 31 vs 19	KRd vs Kd: nie osiągnięto vs 9,3, p = 0,067^ HR = 0,43 (95% CI: 0,16; 1,12)*^^	KRd vs Kd: nie osiągnięto vs 28,1, p = 0,001^ HR = 0,23 (95% CI: 0,09; 0,62)*^^	StD: 3 (9,7%) vs 2 (10,5%); RR = 0,92 (0,17; 5,01) p = 0,9226* PD: 3 (9,7%) vs 3 (15,8%); RR = 0,61 (0,14; 2,73) p = 0,5210* ORR: 25* (80,6%) vs 14* (73,7%), NS; RR = 1,09 (0,80; 1,51) p = 0,5795*	–	
<i>Lee 2021</i>	41^	16,00 (3,38; 28,62)	21,87 (8,89; 34,76)	sCR: 7 (17,9%*) CR: 6 (15,4%*) VGPR: 6 (15,4%*) PR: 14 (35,9%*) MR: 0 (0%*) StD: 2 (5,1%*) PD: 4 (10,3%*) Ogólna odpowiedź na leczenie: 33 (81% [^]) Korzyść kliniczna: 33 (81% [^])	–	
<i>Mele 2021</i>	130	24 (16,7; 32,5) liczba zdarzeń progresji: 53 (40%) 2-letnie PFS: 54% Analiza w podgrupach: – Wcześniejsza terapia lenalidomidem vs jej	33 (28,9; 37,33) liczba zgonów: 41 (32%) 2-letnie OS: 70%	CR: 48 (37%) \geq VGPR: 70 (54%) StD: 8 (6%) PD: 16 (12%) Mediana TTR (zakres) [mies.]: 1,9 (0,93-3,53) Mediana DOR	41 chorych otrzymało 6 cykli KRd jako terapię łączącą (<i>bridge treatment</i>) z ASCT – u 34 (83%) z nich odnotowano \geq PR, a u 21 (61%) wykonano ASCT; po ASCT chorzy kontynuowali terapię KRd, a w momencie odcięcia danych wszyscy chorzy z wykonanym ASCT wciąż pozostawali w	

Badanie	Liczba chorych	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Odpowiedź na leczenie	Inne punkty końcowe oceny skuteczności
		brak: 16,6 (95% CI: 11,2; 21,9) vs nie osiągnięto, p = 0,04 – Wcześniejsze ASCT vs jego brak: nie osiągnięto vs 20 (95% CI: 4,6; 35), p = 0,003		(zakres) [mies.]: 13 (3,33-41)^^	remisji (u 12 stwierdzono CR, a u 9 VGPR, mediana PFS nie została osiągnięta, a 2-letnie PFS wyniosło 100%; wśród chorych bez ASCT mediana PFS wyniosła 12 mies. i była to różnica istotna wobec wcześniej wspomnianej grupy (p < 0,001)
<i>Onda 2022</i>	KRd vs Kd: 107 vs 50	KRd vs Kd: 8,8 vs 7,1 1-roczone PFS, KRd vs Kd: 41,0% vs 28,8%	KRd vs Kd: 29,3 vs 20,9 1-roczone OS, KRd vs Kd: 72,6% vs 70,9%	KRd vs Kd: sCR: 13 (12,2%) vs 1 (2,0%); RR = 6,07 (0,82; 45,16), p = 0,0780*; CR: 3 (2,8%) vs 1 (2,0%); 1,40 (0,15; 13,14), p = 0,7674*; VGPR: 21 (19,6%) vs 11 (22,0%); 0,89 (0,47; 1,70), p = 0,7297*; PR: 36 (33,6%) vs 18 (36,0%); 0,93 (0,59; 1,47), p = 0,7709*; StD: 28 (2,6%) vs 15 (30,0%); 0,87 (0,51; 1,48), p = 0,6131*; PD: 6 (5,6%) vs 4 (8,0%); 0,70 (0,21; 2,37), p = 0,5680*; ORR: 73 (68,2%) vs 31 (62,0%); 1,10 (0,85; 1,42), p = 0,4579*; ≥ VGPR: 37 (34,6%) vs 13 (26,0%); 1,33 (0,78; 2,27), p = 0,2965*	W publikacji podano, że u 12 pacjentów po terapii KRd wykonano auto-HSCT – ich ORR wyniósł 100% (4 sCR, 5 VGPR i 3 PR), a mediana okresu przeżycia wyniosła 20,5 (zakres: 5,0-33,5) miesiąca; 12-mies. i 24-mies. PFS wyniosło 82,5%, a 12-mies. OS 100%, podczas gdy 24-mies. OS 65,6%
<i>Palmieri 2020</i>	123	23 Analiza w podgrupach: nie stwierdzono istotnych różnic w większości podgrup, z wyjątkiem wieku (≤ 65 vs > 65, p = 0,018)	33	CR: 30 (24%, po medianie 5 cykli [zakres: 2-12]) VGPR: 50 (41%) PR: 50 (41%) StD: 4 (3%) Oporność: 14 (11%) Ogólna odpowiedź na leczenie: 105* (85%)	Nawrót choroby: 37/105 pacjentów z odpowiedzią (35%, wszyscy wymagali kolejnej linii leczenia, a u 15 chorych nie było to możliwe z uwagi na słaby stan zdrowia lub agresywny przebieg choroby) 63/123 (51%) pozostawało przy życiu, z czego 45 (37%) było ciągle w remisji

Badanie	Liczba chorych	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Odpowiedź na leczenie	Inne punkty końcowe oceny skuteczności	
			no. 1-roczone OS: 81%			
		19,8 1-roczone PFS: 68%	■ Analiza w podgrupach (OS):			
		■ Analiza w podgrupach (PFS):	– 1-2 wcześniejszych linii leczenia vs 3-8: HR = 0,35 (95% CI: 0,19; 0,66), p = 0,001	CR: 41 (21%) VGPR: 58 (29%) PR: 65 (33%) MR/NR: 25 (13%) PD: 8 (4%) ORR: 164 (83%)	W momencie przeprowadzenia analizy 67 (65%) chorych miało nawrót choroby, a 40 pacjentów (20%) zmarło	
		– 1-2 wcześniejszych linii leczenia vs 3-8: HR = 0,42 (95% CI: 0,27; 0,66), p < 0,001	– Brak oporności na lenalidomid vs jej obecność: HR = 0,37 (95% CI: 0,23; 0,96), p < 0,001	najlepsza odpowiedź u pacjentów opornych na bortezomib (≥ VGPR): 8 (24%)	Wśród czynników korzystnie wpływających na wyniki przeżycia – dla OS były to odpowiedź ≥ VGPR, liczba linii wcześniejszej terapii ≤ 2 oraz standardowe ryzyko cytogenetyczne, a dla PFS odpowiedź ≥ VGPR, brak del(17p) oraz I stadium wg ISS	
		– Brak oporności na lenalidomid vs jej obecność: HR = 0,37 (95% CI: 0,23; 0,96), p < 0,001	– Brak oporności na bortezomib vs jej obecność: HR = 0,47 (95% CI: 0,25; 0,91), p = 0,024	najlepsza odpowiedź u pacjentów opornych na lenalidomid (≥ VGPR): 12 (29%)		
		– Brak oporności na bortezomib vs jej obecność: HR = 0,58 (95% CI: 0,34; 0,96), p = 0,036	– Standardowe ryzyko cytogenetyczne vs wysokie: HR = 0,33 (95% CI: 0,15; 0,71), p = 0,005			
		– Standardowe ryzyko cytogenetyczne vs wysokie: HR = 0,33 (95% CI: 0,15; 0,71), p = 0,005	– Standardowe ryzyko cytogenetyczne vs wysokie: HR = 0,26 (95% CI: 0,08; 0,41), p = 0,016			
				KRd vs Kd: CR: 8* (13,0%) vs 3* (5,7%); RB = 2,12 (0,60; 7,57), p = 0,2451*; VGPR: 32* (53,7%) vs 12* (25,7%); RB = 2,12 (1,24; 3,65), p = 0,0064* ; PR: 20* (33,3%) vs 28* (60,0%); RB = 0,57 (0,37; 0,87), p = 0,0097* ; StD: 0 (0%) vs 1* (2,9%); RB = 0,27 (0,01; 6,40), p = 0,4150*; PD: 0 (0%) vs 3* (5,7%); RR = 0,11 (0,01; 2,16), p = 0,1480*		
Steinmetz 2020	KRd vs Kd: 59 vs 47	nie osiągnięta w żadnej z grup	nie osiągnięta w żadnej z grup		–	
Wang 2013	52	15,4 (7,9-34,1)	bd.	sCR: 2 (3,8%) CR: 1 (1,9%)	–	

Badanie	Liczba chorych	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Odpowiedź na leczenie	Inne punkty końcowe oceny skuteczności
		Mediana PFS u pacjentów opornych na bortezomib: 15,4 (1,2; 27,0); mediana PFS u pacjentów opornych na lenalidomid: 7,9 (6,6; 34,1); u pacjentów bez wcześniejszego lenalidomidu mediana PFS nie została osiągnięta (95% CI: 7,3; brak możliwości oceny)		VGPR: 19 (36,5%) PR: 18 (34,6%) MR: 0 (0%) StD: 3 (5,8%) PD: 5 (9,6%) brak możliwości oceny: 4 (7,7%) ORR: 40 (76,9%) CBR: 40 (76,9%) ORR u pacjentów opornych na bortezomib (n = 13): 69,2%, mediana DOR 22,1 (95% CI: 5,8; 35,0) mies.; ORR u pacjentów opornych na lenalidomid (n = 23): 69,9%, mediana DOR 10,8 (95% CI: 6,1; brak możliwości oceny) mies.; ORR u pacjentów bez wcześniejszego lenalidomidu (n = 14): 85,7%, mediana DOR nie osiągnięta (95% CI: 5,3; brak możliwości oceny) Mediana czasu do ORR [mies.]: 0,95 (zakres: 0,5-4,6) Mediana czasu trwania ORR (95% CI) [mies.]: 22,1 (9,5; 38,0) Mediana czasu trwania CBR (95% CI) [mies.]: 22,6 (9,5; 39,8)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** zaprezentowano informacje na temat czasu do kolejnej linii leczenia (TTNT, z ang. *time to next therapy*), który stanowi surogat dla oceny PFS w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Marshall 2016*);

^ wykazano, że podczas terapii KRd pacjenci oporni zarówno na wcześniejszy lenalidomid, jak i bortezomib mieli gorsze rokowania dotyczące przeżycia niż chorzy oporni tylko na jeden z tych leków. Z kolei podwójna wrażliwość na obie te terapie była korzystnym predyktorem dla oceny PFS i OS;

^^ wartości hazardu względnego (HR) obliczono w oparciu o indywidualne dane przeżycia pacjentów odczytane z publikowanych wykresów estymatora Kaplana-Meiera OS i PFS, przy pomocy testu logrank w pakiecie StatsDirect, Version: 3.3.5 (22.03.2021).

Przeżycie bez progresji choroby. Mediana PFS w analizowanych próbach mieściła się w zakresie około 9-24 miesięcy bądź nie została jeszcze osiągnięta. 1-roczone przeżycie bez progresji wyniosło 68%

w próbie *Rocchi 2021* i 41,0% w *Onda 2022*, 18-miesięczne PFS 52% w badaniu *Duarte 2021*, a 2-letnie PFS 54% w badaniu *Mele 2021*.

Przeżycie całkowite. Mediana OS w uwzględnionych badaniach wynosiła od około 22 do 33 miesięcy lub nie została jeszcze osiągnięta. 1-roczone OS wyniosło 81% w próbie *Rocchi 2021* i 72,6% w *Onda 2022*, 18-miesięczne 68% w badaniu *Duarte 2021*, a 2-letnie 70% w badaniu *Mele 2021*.

Ocena odpowiedzi na leczenie. Odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie w zależności od badania mieścił się w zakresie 61-85%, a korzyść kliniczną osiągnęło około 77-81% chorych. Progresję choroby odnotowano natomiast u 4-19% pacjentów. W badaniu *Wang 2013* odnotowano, że ORR u pacjentów opornych na bortezomib ($n = 13$) wyniosła 69,2% z medianą DOR 22,1 (95% CI: 5,8; 35,0) miesiąca, a u pacjentów opornych na lenalidomid ($n = 23$) 69,9% z medianą DOR 10,8 (95% CI: 6,1; brak możliwości oceny) miesiąca, w porównaniu do ORR w populacji ogólnej próby ($n = 52$) wynoszącej 76,9%. W próbie *Conticello 2019* podano, że mediana liczby cykli do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 6, a jakość odpowiedzi poprawiała się z każdym cyklem. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi, zaprezentowano w badaniu *Mele 2021*, wynosiła 13 miesięcy.

Inne punkty końcowe. W badaniu *Davies 2021* podano, że mediana czasu do kolejnej linii leczenia w II lub więcej linii terapii (bez dopasowania) wynosiła 8,8 miesiąca, a z uwzględnieniem dopasowania 10 miesięcy. Mediana czasu terapii w II lub więcej linii leczenia (bez dopasowania) wynosiła 7 miesięcy. Z kolei w badaniu *Chari 2020* wykazano, że mediana czasu do kolejnej linii leczenia w ≥ 2 linii terapii (bez dopasowania) wyniosła 8,6 miesiąca, a mediana czasu do kolejnej linii leczenia w 2 lub 3 linii terapii (bez dopasowania) 9,5 miesiąca. Natomiast analiza z dopasowaniem dowiodła, że mediana czasu do kolejnej linii leczenia w ≥ 2 linii terapii (z dopasowaniem) to 10,9 miesiąca.

Zbiorcza analiza danych z badań *Conticello 2019*, *Mele 2021*, *Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowo 20 pacjentów (publikacja *Martino 2022*). W medianie okresu obserwacji wynoszącej 16 (zakres: 1-50) miesięcy, mediana PFS wyniosła 22 miesiące, a 2-letnie PFS 47,6%. Mediana OS wyniosła natomiast 34,8 miesiąca, a 2-letnie OS 63,5%. ORR odnotowano u 479 pacjentów (79,9%), CR u 163 chorych (27,2%), VGPR u 162 pacjentów (27%), a PR u 154 chorych (25,7%). MR/SD/PD występowała u 121 pacjentów (20,1%).

Porównanie KRd vs Kd

Na podstawie danych z badania *Kawaji-Kanayama 2022* w ramach oceny PFS wykazano, że ryzyko wystąpienia progresji nie różni się znacząco między KRd vs Kd, HR = 0,43 (95% CI: 0,16; 1,12), $p = 0,067$,

natomiast ryzyko zgonu jest istotnie mniejsze podczas leczenia KRd, **HR = 0,23 (95% CI: 0,09; 0,62), p = 0,001**. W próbie tej nie stwierdzono znamiennej różnicy w częstości uzyskiwania poszczególnych rodzajów odpowiedzi między KRd vs Kd. Podobny brak istotnych różnic w odsetku poszczególnych rodzajów odpowiedzi między KRd, a Kd odnotowano w próbie *Onda 2022*. Odmiennie, w badaniu *Steinmetz 2020* wykazano, że prawdopodobieństwo osiągnięcia VGPR jest istotnie większe podczas terapii KRd, **RB = 2,12 (1,24; 3,65), p = 0,0064**, a częstość występowania PR jest znamiennej niższa, **RB = 0,57 (0,37; 0,87), p = 0,0097**. W próbie *Onda 2022* podano, że mediana PFS i OS w grupie KRd wyniosła odpowiednio 8,8 i 29,3 miesiąca, a w grupie Kd odpowiednio 7,1 i 20,9 miesiąca. 1-roczone PFS wyniosło w grupie KRd 41,0%, a w grupie Kd 28,8%, natomiast 1-roczone OS odpowiednio 72,6% i 70,9%.

8.5 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa stanowiła punkt końcowy w następujących badaniach bez randomizacji: *Byun 2020, Calafiore 2020, Conticello 2019, Duarte 2021, Kawaji-Kanayama 2022, Lee 2021, Mele 2021, Onda 2022, Palmieri 2020, Rocchi 2021* i *Wang 2013*. Dodatkowo zaprezentowano zbiorcze podsumowanie analizy bezpieczeństwa z badań *Conticello 2019, Mele 2021, Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowych 20 pacjentów (łącznie 600 chorych), które zawiera publikacja *Martino 2022*.

Szczegółowe informacje na temat oceny bezpieczeństwa w ramach badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących KRd prezentuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 54. Ocena bezpieczeństwa; KRd (lub KRd vs Kd); badania rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie	N	AEs
<i>Byun 2020</i>	55	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podczas terapii KRd u 3 pacjentów z powodu ostrej niewydolności nerek, a dwa z nich były związane z zespołem rozpadu guza ▪ U 3 chorych stwierdzono niewydolność serca stopnia 1., u dwóch z nich występowało nadciśnienie tętnicze w wywiadzie – wszystkie kontrolowano po odstawieniu K, ale terapia ta została całkowicie zakończona decyzją lekarza (chorzy kontynuowali terapię lenalidomidem i deksametazonem, a u jednego wykonano przeszczepienie autologiczne) ▪ Odnotowano 1 przypadek niewydolności serca stopnia 2. – chory wyzdrowiał po odstawieniu K ▪ Nie stwierdzono przypadków choroby niedokrwiennej serca lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych ▪ Odnotowano 12 przypadków zakażeń, w tym: 1 prątkiem gruźlicy, 2 zakażenia grypą typu A z zapalenie płuc, 1 zapalenie płuc związane z <i>pneumocystis jirovecii</i>, 1 rozsiane zakażenie grzybicze i 1 bakteriemia <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Calafiore 2020</i>	31	<ul style="list-style-type: none"> ▪ U 5 (16,1%) pacjentów stwierdzono przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1 z nich miał indywidualny czynnik rozwoju tego schorzenia, natomiast pozostali ≥ 3 takie czynniki i nie posiadali czynników ryzyka związanych z MM) ▪ U dwóch chorych rozwinęła się dystalna zakrzepica żył głębokich w ciągu 2 pierwszych miesięcy od rozpoczęcia leczenia, a u jednego po roku terapii. Dwóch pacjentów doświadczyło zatorowości płucnej z dusznością, bólem w klatce piersiowej i kaszlem (u jednego z nich stwierdzono proksymalną zakrzepicę żył głębokich)
<i>Conticello 2019</i>	130	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Redukcja dawki: 51 (39%) ▪ U 12 (17%) pacjentów z wyjściową niewydolnością nerek, niewymagających dializy, karfilzomib podawano w pełnej dawce, a lenalidomid w dawce 5 mg/dobę w dniach 1-21.; u 8/22 niedializowanych chorych zaburzenia czynności nerek ulegały stopniowej poprawie podczas terapii KRd aż do normalizacji wartości wskaźniki filtracji kłębuszków nerkowych ▪ Przedwczesne zakończenie terapii: 78 (60%) – przyczyny: progresja choroby (63), wycofanie zgody (4), intensyfikacja chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem autologicznym (4), toksyczność (5), wtórny nowotwór (1) i utrata z obserwacji (1) ▪ U 12 pacjentów nastąpiła zmiana na tygodniowy schemat podawania karfilzomibu i deksametazonu (w dniach 1., 8. i 15. Zamiast 1-2., 8-9., 15-16.) po dwóch cyklach z uwagi na słabą rezerwę szpiku kostnego i zakończyli planowane leczenie bez dalszej redukcji dawki ▪ Dzięki jednoczesnej profilaktyce antybiotykowej i przeciwwirusowej żaden z pacjentów nie miał reaktywacji półpaśca i zapalenia płuc związanego z <i>Pneumocystis jirovecii</i>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Badanie	N	AEs
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Najczęstsze hematologiczne AEs – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: wszystkie – bd. i 46 (35%), niedokrwistość – 46 (35%) i 15 (12%), neutropenia – 32 (25%) i 19 (15%), małopłytkowość – 39 (30%) i 19 (15%) ▪ Najczęstsze niehematologiczne AEs – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: wszystkie – bd. i 48 (36%), zdarzenia żołądkowo-jelitowe – 40 (31%) i 4 (3%), zapalenie płuc – 37 (28%) i 11 (8%), zdarzenia sercowo-naczyniowe – 25 (19%) i 11 (8%), neurologiczne – 20 (15%) i 6 (5%), zmęczenie – 15 (12%) i 2 (2%), naczyniowe – 9 (7%) i 6 (5%), cukrzyca – 2 (1%) i 1 (1%), skórne – 8 (6%) i 1 (1%), płucne – 4 (3%) i 3 (2%), okulistyczne – 3 (2%) i 0 (0%), otorynolaryngologiczne – 9 (7%) i 2 (2%), mięśniowo-szkieletowe – 7 (5%) i 0 (0%), wątrobowe – 4 (3%) i 2 (2%), nerkowe – 2 (1%) i 1 (1%)
Duarte 2021	86	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wskazano, że podczas terapii KRd znacznie częściej w porównaniu do innych schematów leczenia wyróżnionych w badaniu występowały zdarzenia sercowo-naczyniowe jakiegokolwiek stopnia nasilenia: 23% ▪ Toksyczność hematologiczna: 90% ▪ Zakażenia jakiegokolwiek stopnia nasilenia: 18%
Kawaji-Kanayama 2022	KRd vs Kd: 31 vs 19	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W dacie odcięcia danych 2 (4,0%) chorych wciąż otrzymywało analizowaną terapię (Kd), a 48 zakończyło leczenie z powodu: AEs (7 [14,0%], w tym CVAEs [n = 3]), progresji choroby (18 [36%]), niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, która skutkowałą zmianą terapii (5 [10,0%]), zaplanowanej wcześniej zmiany terapii (13 [26,0%]), w tym HDT/ASCT – najczęściej po 4 cyklach KRd lub Kd [n = 9] i przejściu na terapię podtrzymującą lenalidomidem [n = 4]) bądź z innych przyczyn (5 [10,0%]); odpowiednio w grupie KRd vs Kd: 29 (93,5%) vs 19 (100%), a z powodu AEs: 3 (9,7%) vs 4 (21,1%) (nie stwierdzono istotnych różnic między grupami na podstawie obliczeń autorów raportu*), PD: 8 (25,8%) vs 10 (52,6%), niewystarczającej odpowiedzi: 4 (12,9%) vs 1 (5,3%) ▪ Najczęstsze hematologiczne AEs – ogółem (KRd vs Kd): niedokrwistość – 20 (64,5%) vs 12 (63,2%), limfopenia – 18 (58,1%) vs 12 (63,2%), małopłytkowość – 13 (41,9%) vs 12 (63,2%) oraz neutropenia – 12 (38,7%) vs 11 (57,9%) (nie stwierdzono istotnych różnic między grupami na podstawie obliczeń autorów raportu*) ▪ Najczęstsze hematologiczne AEs – 3.-4. stopnia nasilenia (KRd vs Kd): niedokrwistość – 5 (16,1%) vs 5 (26,3%), limfopenia – 10 (32,3%) vs 10 (52,6%), małopłytkowość – 9 (29,0%) vs 5 (26,3%) oraz neutropenia – 8 (25,8%) vs 4 (21,1%) (nie stwierdzono istotnych różnic między grupami na podstawie obliczeń autorów raportu*) ▪ Najczęstsze niehematologiczne AEs – ogółem (KRd vs Kd): nadciśnienie – 11 (35,5%) vs 10 (52,6%), gorączka – 7 (22,6%) vs 5 (26,3%), zmęczenie – 6 (19,4%) vs 6 (31,6%), zakażenia – 4 (12,9%) vs 4 (21,1%), wysypka skórna – 5 (16,1%) vs 2 (10,5%), arytmia: 3 (9,7%) vs 4 (21,1%), zwiększona aktywność AST/ALT – 2 (6,5%) vs 3 (15,8%), zaparcia – 3 (9,7%) vs 2 (10,5%), wydłużony odstęp QTc – 4 (12,9%) vs 1 (5,3%), anoreksja – 1 (3,2%) vs 3 (15,8%), biegunka – 2 (6,5%) vs 2 (10,5%), nadpłytkowość 3 (9,7%) vs 1 (5,3%), hipoksja – 1 (3,2%) vs 2 (10,5%), nudności – 0 (0%) vs 3 (15,8%), obrzęk – 1 (3,2%) vs 2 (10,5%), neuropatia obwodowa – 2 (6,5%) vs 1 (5,3%), majaczenie (<i>delirium</i>) – 0 (0%) vs 3 (15,8%), duszność – 0 (0%) vs 2 (10,5%), obrzęk płucny – 0 (0%) vs 1 (5,3%), niewydolność serca – 1 (3,2%) vs 0 (0%), uniesienie odcinka ST – 1 (3,2%) vs 0 (0%) (nie stwierdzono istotnych różnic między grupami na podstawie obliczeń autorów raportu*) ▪ Najczęstsze niehematologiczne AEs – 3.-4. stopnia nasilenia (KRd vs Kd): nadciśnienie – 0 (0%) vs 3 (15,8%), zmęczenie – 1 (3,2%) vs 1 (5,3%), zakażenia – 1 (3,2%) vs 1 (5,3%), wysypka skórna – 1 (3,2%) vs 0 (0%), zwiększona aktywność AST/ALT – 1 (3,2%) vs 2 (10,5%), anoreksja – 0 (0%) vs 1 (5,3%), nadpłytkowość 1 (3,2%) vs 0 (0%), hipoksja – 1 (3,2%) vs 2 (10,5%), majaczenie (<i>delirium</i>) – 0 (0%) vs 2 (10,5%), duszność – 0 (0%) vs 2 (10,5%), obrzęk płucny – 0 (0%) vs 1 (5,3%); w przypadku pozostałych niehematologicznych AEs wymienionych bez względu na stopień ciężkości nie stwierdzono ich w stopniu 3.-4. nasilenia (nie stwierdzono istotnych różnic między grupami na podstawie obliczeń autorów raportu*)

Badanie	N	AEs
Lee 2021**	55	<ul style="list-style-type: none"> W dacie odcięcia danych u 48 (87,3%*) chorych doszło do zakończenia leczenia KRd, głównie na skutek progresji choroby (44%) Z powodu AEs leczenie przerwało 8 (15%) chorych, z czego 4 (7%) zmarło (zdarzeniami, które nie doprowadziły do śmierci pacjentów były: inwazyjna aspergiloza płuc, zapalenie płuc <i>Pneumocystis jirovecii</i>, wysypka skórna 3. stopnia nasilenia i zakrzepica żył głębokich 3. stopnia nasilenia; zdarzeniami, które doprowadziły do śmierci chorych były: krwotok mózgowy u jednego pacjenta i wstrząs septyczny u 3 pozostałych) Hematologiczne AEs były obserwowane częściej niż niehematologiczne Najczęstsze hematologiczne AEs (ogółem, ≥ 3. stopnia nasilenia): niedokrwistość (62%, 15%), małopłytkowość (47%, 29%), neutropenia (44%, 36%) i gorączka neutropeniczna (16%, 15%) Najczęstsze niehematologiczne AEs (ogółem, ≥ 3. stopnia nasilenia): zmęczenie (31%, 4%), hipokalemia (7%, 0%), kaszel (15%, 0%), gorączka (13%, 4%), zakażenie dróg oddechowych (11%, 2%), skurcze mięśni (4%, 0%), duszności (16%, 4%), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wątroby (20%, 6%), biegunka (16%, 0%), obwodowa neuropatia (11%, 0%), zakrzepica żył głębokich (4%, 2%), zakażenia (27%, 20%) Najczęstsze AEs specjalnego zainteresowania (ogółem, ≥ 3. stopnia nasilenia): nadciśnienie (6%, 2%), niewydolność serca (6%, 4%), choroba niedokrwienna serca (4%, 2%), ostra niewydolność nerek (11%, 5%), arytmie (2%, 2%)
Mele 2021	130	<ul style="list-style-type: none"> Zakończenie leczenia: 24 (18%), najczęściej w przypadku lenalidomidu (15 [11%]) ≥ 1 redukcja dawki KRd z powodu AEs uznanych za istotne przez lekarza: 13 (10%) – karfilzomib został zredukowany do dawki 20 mg/m² u 3 (2,5%) chorych, lenalidomid do 10 mg u 10 (8%) pacjentów Najczęstsze hematologiczne AEs (ogółem, 3-4. stopnia nasilenia): niedokrwistość (53 [41%], 12 [9%]), małopłytkowość (42 [32%], 4 [3%]) i neutropenia (57 [44%], 9 [7%]) Najczęstsze niehematologiczne AEs (ogółem, 3-4. stopnia nasilenia): zakażenia (18 [14%], 0 [0%]), zapalenie płuc (5 [3,8%], 2 [1,5%]), gorączka nieznanego pochodzenia (7 [5,3%], 0 [0%]), zakażenia mikrobiologiczne (5 [3,8%], 1 [0,7%]), zaburzenia serca (14 [11%], 0 [0%]), nadciśnienie (3 [2,3%], 0 [0%]), niewydolność serca (4 [3%], 4 [3%]), arytmia (7 [5,3%], 0 [0%]), neuropatia (8 [6,1%], 2 [1,5%]), zakrzepica żył głębokich (6 [4,6%], 0 [0%]), udar (3 [2,3%], 0 [0%]), krwawienie w mózgu (1 [0,7%], 0 [0%]), ostra niewydolność nerek (4 [3%], 0 [0%]), ostra niewydolność wątroby (2 [1,5%], 0 [0%]), biegunka (3 [2,3%], 1 [0,7%]), duszność (2 [1,5%], 0 [0%]), wysypka skórna (1 [0,7%], 0 [0%]) Badacze podali, że u pacjentów z upośledzeniem czynności serca lub neuropatią podczas terapii KRd mieli krótszą medianę PFS Odnotowano 4 (3,1%) przypadki nowotworów wtórnych, dwa z nich były śmiertelne
Onda 2022	157	<ul style="list-style-type: none"> Częstość zdarzeń niepożądanych (3., 4. i 5. stopnia nasilenia), KRd vs Kd: niewydolność serca – 7 (6,5%), 2 (1,9%), 1 (0,9%) vs 2 (4,0%), 0 (0%), 0 (0%); nadciśnienie – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 2 (4,0%), 0 (0%), 0 (0%); nadciśnienie płucne – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); arytmia – 0 (0%), 0 (0%), 1 (0,9%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); krwotok mózgowy – 0 (0%), 0 (0%), 1 (0,9%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zapalenie naczyń – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zakrzepica żył głębokich – 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%) vs 1 (2,0%), 0 (0%), 0 (0%); niedokrwistość – 10 (9,3%), 5 (4,7%), 0 (0%) vs 5 (10,0%), 2 (4,0%), 0 (0%); niedokrwistość – 10 (9,3%), 7 (6,5%), 0 (0%) vs 8 (16,0%), 7 (14,0%), 0 (0%); leukopenia – 9 (8,4%), 5 (5,4%), 0 (0%) vs 5 (10,0%), 3 (6,0%), 0 (0%); zapalenie płuc – 4 (3,7%), 0 (0%), 1 (0,9%) vs 5 (10,0%), 3 (6,0%), 0 (0%); zapalenie kości i szpiku – 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 1 (2,0%), 0 (0%); zapalenie tkanki łącznej – 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%) vs 1 (2,0%), 0 (0%), 0 (0%); zapalenie oskrzeli – 3 (2,8%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zakażenie dróg moczowych – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); sepsa – 0 (0%), 2 (1,9%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); gorączka neutropeniczna – 1 (0,9%), 1 (0,9%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zakażenie wirusem cytomegalii – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 1 (2,0%), 0 (0%), 0 (0%); krwotok żołądkowo-jelitowy – 2 (1,9%),

Badanie	N	AEs
		<p>0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); anoreksja – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zmęczenie – 1 (0,9%), 1 (0,9%), 0 (0%) vs 1 (2,0%), 0 (0%), 0 (0%); hiperglikemia – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zaburzenia czynności nerek – 1 (0,9%), 1 (0,9%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zaburzenia czynności wątroby – 4 (3,7%), 0 (0%), 0 (0%) vs 4 (8,0%), 0 (0%), 0 (0%); neuropatia obwodowa – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zespół rozpadu guza – 2 (1,9%), 1 (0,9%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); wysypka polekowa- 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); gorączka – 0 (0%), 1 (0,9%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); majaczenie – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ogółem zaznaczono, że w grupie KRd najczęstsze były hematologiczne AEs, które odnotowano u 25 chorych (23,4%), a zdarzenia sercowo-naczyniowe u 14 pacjentów (13,1%), natomiast zakażenia u 16 chorych (15,0%); podobnie było w grupie Kd – najczęstsze były hematologiczne AEs (20 chorych [40,0%]), zakażenie stwierdzono u 11 pacjentów (22,0%), zdarzenia sercowo-naczyniowe u 4 chorych (8,0%), a zaburzenia czynności wątroby u 4 pacjentów (8,0%) ▪ 4 pacjentów w grupie KRd zmarło z powodu: niewydolności serca, arytmii, krwotoku wewnątrzczaszkowego i zapalenia płuc; w grupie Kd nie odnotowano przypadków zgonów z powodu AEs ▪ nie stwierdzono istotnych różnic między grupami na podstawie obliczeń autorów raportu (*) w ocenie zgonów z powodu AEs, zakażeń oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, natomiast hematologiczne AEs ogółem występowały znamiennie rzadziej podczas terapii KRd vs Kd, RR = 0,58 (95% CI: 0,36; 0,95), p = 0,0290^
<i>Palmieri 2020</i>	123	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Częstość AEs: neutropenia (WHO ≥ 2) – 29 (24%), użycie G-CSF – 24 (19%), niedokrwistość podczas KRd (WHO ≥ 2) – 21 (17%, u 5 wymagała przetoczenia czerwonych krwinek), konieczność podania czerwonych krwinek – 4, małopłytkowość (WHO ≥ 3) – 16 (13%, w 3 przypadkach wymagała przetoczenia płytek krwi), gorączka nieznanego pochodzenia/zakażenia – 36 (29%), nadciśnienie tętnicze – 43 (35%, żadne nie doprowadziło do zakończenia terapii KRd), inne sercowe AEs – 6 (5%), inne kardiologiczne AEs – 7 (zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zatrzymanie akcji serca, zmniejszenie L-VEF), nadpłytkowość – 15 (12%), zespół rozpadu guza – 1 (1%), inne niehematologiczne AEs – 26 (21%), toksyczność powodująca przerwanie KRd – 13 (11%), inne pierwotne nowotwory złośliwe – 4 ▪ Brak AEs: 43 (35%) ▪ Opóźnienie podania KRd: 50 (41%) ▪ Redukcja dawki KRd: 57 (47%) – dla karfilzomibu została zredukowana do 20 mg/m² u 22 chorych (u 8 na początku terapii z powodu słabego stanu zdrowia, a u 16 w trakcie leczenia), dla lenalidomidu w 27 przypadkach (8 początkowo, głównie z uwagi na niewydolność nerek, a u 19 w trakcie terapii), a dla deksametazonu u 26 pacjentów z powodu hiperglikemii i/lub nietolerancji ▪ Średnia liczba dodatkowych wizyt niezwiązanych z podaniem leku na pacjenta w ciągu 18 cykli KRd: 0,63 ▪ Hospitalizacje z uwagi na zły stan sprawności pacjenta: 1 ▪ Zmarło 60 (49%) chorych – większość (n = 49) z powodu progresji choroby, a pozostałych 11 z uwagi na: posocznicę (n = 5), neoplazję (2), krwioplucie (1), progresję niewydolności nerek (2) lub z powodu nieznannej przyczyny (2)
<i>Rocchi 2021</i>	197	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie terapii KRd: 103 (52%), w tym 65% z powodu progresji choroby, 20% na podstawie decyzji lekarza (następnie przeszczepienie autologiczne lub allogeniczne), 12% z powodu AEs (głównie z powodu zakażeń) i 3% z innych przyczyn ▪ W dacie odciążenia danych 40 (20%) pacjentów zmarło, głównie z powodu progresji choroby (85%)

Badanie	N	AEs
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Redukcja dawki ≥ 1 leku była konieczna u 76 (39%) pacjentów z powodu ciężkich AEs, w tym dotyczyło to lenalidomidu u 71 (36%) chorych i karfilzomibu u 13 (7%) pacjentów oraz obu tych leków u 8 (4%) chorych ▪ Najczęstsze hematologiczne AEs – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: niedokrwistość – 131 (66%) i 14 (7%), małopłytkowość – 125 (63%) i 36 (18%) oraz neutropenia – 98 (50%) i 41 (21%); głównie miały charakter przejściowy i występowały w 1. i 2. stopniu nasilenia ▪ Najczęstsze niehematologiczne AEs – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: zdarzenia zakrzepowe – 22 (11%) i 7 (4%), toksyczność żołądkowo-jelitowa – 33 (17%) i 3 (1%), podwyższone wyniki badań laboratoryjnych dotyczących funkcji wątroby – 26 (13%) i 5 (2%), zakażenia – 72 (36%) i 21 (11%) oraz wysypka – 19 (10%) i 5 (3%) ▪ Najczęstsze AEs specjalnego zainteresowania – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: nadciśnienie – 31 (16%) i 12 (6%), arytmia – 12 (6%) i 1 (0,5%) oraz niewydolność serca – 7 (3%) i 2 (1%)
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Redukcja dawki – K (z powodu AEs) vs R vs d (z jakichkolwiek powodów): 4 (7,7%) vs 18 (34,6%) vs 22 (42,3%) ▪ Przerwanie podawania dawki – K vs R vs d: 2 (3,8%) vs – vs – ▪ Opóźnienie podawania dawki – K vs R vs d: 36 (69,2%) vs – vs – ▪ Dawka pominięta – K vs R vs d: 34 (65,4%) vs 39 (75,0%) vs 33 (63,5%) ▪ Najczęstsze hematologiczne AEs – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: neutropenia – 19 (36,5%) i 17 (32,7%), limfopenia – 27 (51,9%) i 25 (48,1%), niedokrwistość – 17 (32,7%) i 10 (19,2%), małopłytkowość – 16 (30,8%) i 10 (19,2%), leukopenia – 11 (21,2%) i 6 (11,5%) ▪ Najczęstsze niehematologiczne AEs – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: zmęczenie – 36 (69,2%) i 6 (11,5%), biegunka – 30 (57,7%) i 3 (5,8%), kaszel – 21 (40,4%) i 1 (1,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych – 23 (44,2%) i 1 (1,9%), gorączka – 23 (44,2%) i 0 (0%), skurcze mięśni – 20 (38,5%) i 2 (3,8%), duszność – 19 (36,5%) i 0 (0%), obrzęk obwodowy – 19 (36,5%) i 0 (0%), ból pleców – 16 (30,8%) i 1 (1,9%), bezsenność – 18 (34,6%) i 0 (0%), nudności – 18 (34,6%) i 0 (0%), hipofosfatemia – 20 (38,5%) i 13 (25,0%), hiperglikemia – 14 (26,9%) i 4 (7,7%), zaparcia – 14 (26,9%) i 0 (0%), hipokalemia – 13 (25,0%) i 5 (9,6%), ból stawów – 13 (25,0%) i 1 (1,9%), ból kończyn – 13 (25,0%) i 0 (0%), neuropatia obwodowa – 14 (26,9%) i 1 (1,9%), zapalenie płuc – 9 (17,3%) i 5 (9,6%), hiponatremia – 8 (15,4%) i 5 (9,6%), zwiększenie aktywności ALT – 7 (13,5%) i 4 (7,7%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny – 4 (7,7%) i 4 (7,7%), wysypka – 19,2% i 1,9% ▪ Co najmniej jedno AEs – ogółem i 3-4. stopnia ciężkości: 100% i 94,2% ▪ Ciężkie (<i>serious</i>) AEs: 28 (53,8%); najczęstszymi były zapalenie płuc (5 chorych [9,6%]) i krwotok żołądkowo-jelitowy (2 [3,8%]); ciężkie AEs hematologiczne stwierdzono u 5,8% chorych ▪ Najczęstsze AEs związane z zakończeniem leczenia: ból brzucha, nudności i zmęczenie (po 2 [3,8%] chorych) ▪ Sercowe AEs jakiegokolwiek stopnia nasilenia wystąpiły u 10 (19,2%) chorych, a 3 pacjentów doświadczyło ich w stopniu ≥ 3; u 1 pacjenta doszło do zatrzymania krążenia w 5. stopniu nasilenia, które uznano za niezwiązane z prowadzoną terapią ▪ Zgony: 3 (wszystkie z powodu progresji choroby), u jednego z chorych wtórną przyczynę zgonu, czyli zwężenie okężnicy, uznano za prawdopodobnie związane z prowadzoną terapią – pacjent zmarł po 28 dniach od odstawienia KRd i 2 dni po operacji z powodu poszerzenia okężnicy
Zbiorcza analiza danych z badań <i>Coticello 2019</i> , <i>Mele 2021</i> , <i>Palmeri 2020</i> i <i>Rocchi 2021</i> oraz	600	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były hematologiczne i sercowo-naczyniowe. U większości pacjentów (49,3%) występowało obniżenie stężenie hemoglobiny w jakimkolwiek stopniu nasilenia. Co najmniej 82 chorych (14%) wymagało wsparcia z przetoczeniami EPO i/lub czerwonych krwinek. Neutropenię 3-4. stopnia stwierdzono u 80 pacjentów (13%) – u co najmniej 36 pacjentów (6%) wymagała ona podania G-CSF. Wskaźnik

Badanie	N	AEs
<p>dotatkowo 20 pacjentów (publikacja <i>Martino 2022</i>)</p>		<p>zakażeń i gorączka nieznanego pochodzenia wystąpiła u 30,8% pacjentów. 7 pacjentów doświadczyło zakażeń 3-4. stopnia nasilenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Najczęstszym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym były zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego, które stwierdzono 35% chorych. Obejmowały one głównie nadciśnienie (85 chorych [14,5%]) i było ono leczone wg wskazań kardiologa z dodaniem lub zmianą leków przeciwnadciśnieniowych. Poza tym odnotowano niewydolność serca, arytmie i zdarzenia zakrzepowe. Niewydolność serca 3-4. stopnia nasilenia została stwierdzona u 15 chorych (2,5%), podczas gdy ostre zdarzenia, takie jak epizody niedokrwienne, odnotowano u 2 pacjentów. Zaburzenia rytmu występowały u 21 pacjentów (3,6%), głównie było to migotanie przedsionków. Toksyczność naczyniowa została zaobserwowana u 55 pacjentów – charakteryzowała się ona wystąpieniem głębokiej zakrzepicy i udaru mózgu. Neurologiczne AEs 3-4. stopnia nasilenia, takie jak neuropatia (czuciowa/ruchowa), wystąpiły u co najmniej 28 (4,7%) pacjentów. Objawy żołądkowo-jelitowe odnotowano u 96 pacjentów (16,5%), w tym u 13 chorych miały one 3-4. stopień nasilenia ▪ Odsetek chorych kończących terapię: 12,3% ▪ Najczęstsze hematologiczne AEs – ogółem i ≥ 3. stopnia nasilenia: niedokrwistość – 296 (49,3%) i 55 (9,2%), neutropenia – 256 (42,7%) i 80 (13,3%) oraz małopłytkowość – 255 (42,5%) i 65 (10,8%) ▪ Najczęstsze niehematologiczne AEs – ogółem i ≥ 3. stopnia nasilenia: toksyczność sercowo-naczyniowa/zdarzenia zakrzepowe – 210 (35%) i 61 (10,1%), toksyczność żołądkowo-jelitowa – 99 (16,5%) i 13 (2,2%), toksyczność wątrobowa – 35 (5,8%) i 7 (1,2%), zakażenia/gorączka nieznanego pochodzenia – 185 (30,8%) i 42 (7%) oraz toksyczność skórna – 30 (5%) i 6 (1%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** przedstawiono dane dotyczące wszystkich pacjentów uwzględnionych w próbie, gdyż w ramach analizy bezpieczeństwa nie zaprezentowano osobnych wyników dla grupy pacjentów rozpoczynających terapię K i Rd w tym samym momencie i dla grupy K dodanego do już prowadzonego leczenia Rd, który to schemat nie był zgodny z wnioskowanym PL;

^ z uwagi na sposób prezentacji danych (tylko od 3. stopnia nasilenia i osobno dla każdego z stopni) zrezygnowano z obliczenia RR w zestawieniu KRd vs Kd dla poszczególnych wymienionych AEs.

Do najczęstszych hematologicznych zdarzeń niepożądanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia należały: niedokrwistość (u około 35-66% chorych w zależności od badania), neutropenia (około 24-50%) i małopłytkowość (około 30-63%). Podobnie było biorąc pod uwagę ≥ 3 . stopień nasilenia tych AEs – stwierdzano je u odpowiednio około 7-33%, 7-36% i 3-29% pacjentów. W przypadku niehematologicznych AEs bardzo często obserwowano nadciśnienie (około 2,3-36% chorych), gorączkę (około 13-23%) i zmęczenie (około 19-69%). Jeśli chodzi o te zdarzenia w ≥ 3 . stopień nasilenia najczęściej obserwowano wysypkę skórą, zakażenia i zmęczenie. Ponadto u znacznego odsetka chorych odnotowano zdarzenia żołądkowo-jelitowe (17-31%) i zdarzenia sercowo-naczyniowe (19-23%). Redukcja dawki z powodu AEs była konieczna u 10-39% pacjentów, a zdarzenia niepożądane doprowadziły do zakończenia prowadzonej terapii u około 4-15% chorych.

Porównanie KRd vs Kd

Na podstawie danych z badania *Kawaji-Kanayama 2022* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych tak hematologicznych, jak i niehematologicznych AEs oraz zakończenia

terapii z ich powodu pomiędzy KRd i Kd. Podobne wnioski odnośnie zgonów z powodu AEs, zakażeń oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych dotyczą próby *Onda 2022*, natomiast wykazano, że w badaniu tym hematologiczne AEs ogółem występowały znacznie rzadziej podczas terapii KRd vs Kd, **RR = 0,58 (95% CI: 0,36; 0,95), p = 0,0290**.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

9.1 na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Kyprolis (*ChPL Kyprolis 2022*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Kyprolis, zalicza się: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostrą niewydolność oddechową, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie w tym przełom nadciśnieniowy, ostre uszkodzenie nerek, zespół rozpadu guza, reakcję na infuzję, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok płucny, małopłytkowość, niewydolność wątroby, reaktywację zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, PRES, mikroangiopatię zakrzepową 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, małopłytkowość, nudności, biegunka, gorączka, duszność, zakażenie dróg oddechowych, kaszel i neutropenia.

Po dawce początkowej karfilzomibu wynoszącej 20 mg/m² pc., dawka ta została zwiększona do 27 mg/m² pc. w badaniu *PX-171-009* i do 56 mg/m² pc. w badaniu *2011-003*. Porównanie krzyżowe działań niepożądanych mających miejsce w ramieniu z produktem Kyprolis i deksametazonem (Kd) badania *2011-003* z działaniami niepożadanymi z ramienia z produktem Kyprolis, lenalidomidem i deksametazonem (KRd) badania *PX-171-009* sugeruje potencjalny związek z wielkością dawki następujących działań niepożądanych: niewydolność serca (Kd 8,2%; KRd 6,4%), duszność (Kd 30,9%; KRd 22,7%), nadciśnienie tętnicze krwi (Kd 25,9%; KRd 15,8%) oraz nadciśnienie płucne (Kd 1,3%; KRd 0,8%).

W badaniu 20160275, w którym porównano podawanie produktu Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (KdD) z podawaniem produktu Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem (Kd), zgony z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 30 dni od ostatniej dawki jakiegokolwiek leczenia stosowanego w ramach badania wystąpiły u 10% pacjentów w ramieniu KdD w porównaniu z 5% pacjentów w ramieniu Kd. Najczęstszą przyczyną zgonów występujących u pacjentów w obu ramionach (KdD w porównaniu z Kd) były zakażenia (5% w porównaniu z 3%). Ryzyko wystąpienia wynikających z leczenia zdarzeń niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym było większe u osób w wieku ≥ 65 lat. Ciężkie zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone u 56% pacjentów w ramieniu KdD i u 46% pacjentów w ramieniu Kd. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w ramieniu KdD w porównaniu z ramieniem Kd były: niedokrwistość (2% w porównaniu z 1%), biegunka (2% w porównaniu z 0%), gorączka (4% w porównaniu z 2%), zapalenie płuc (12% w porównaniu z 9%), grypa (4% w porównaniu z 1%), posocznica (4% w porównaniu z 1%) i zapalenie oskrzeli (2% w porównaniu z 0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej w tabeli przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości występowania określono na podstawie wartości wskaźnika występowania podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w zbiorczym zestawieniu danych z badań klinicznych ($n = 3\ 878$). W obrębie każdej grupy układów i narządów oraz kategorii częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 55. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych, *ChPL Kyprolis 2022*.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc Zakażenie dróg oddechowych	Posocznica Zakażenie płuc Grypa Wirus półpaśca* Zakażenie dróg moczowych Zapalenie oskrzeli Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie wirusowe Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła Zapalenie błony śluzowej nosa	Zapalenie jelita grubego spowodowane zakażeniem bakterią <i>Clostridium difficile</i> Zakażenie cytomegalowirusem Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	–

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)
Zaburzenia układu immunologicznego	–	–	Nadwrażliwość na lek	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Neutropenia Niedokrwistość Limfopenia Leukopenia	Gorączka neutropeniczna	HUS TTP	Mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia Zmniejszenie łaknienia	Odwodnienie Hiperkaliemia Hipomagnezemia Hiponatremia Hiperkalcemia Hipokalcemia Hipofosfatemia Hiperurykemia Hipoalbuminemia Hiperglukemia	TLS	–
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Zaburzenia lękowe Splątanie	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Neuropatia obwodowa Bóle głowy	Parestezje Niedoczulica	Krwotok wewnętrzny Incydenty naczyniowo-mózgowe PRES	–
Zaburzenia oka	–	Zaćma Niewyraźne widzenie	–	–
Zaburzenia ucha i błędnika	–	Szumy uszne	–	–
Zaburzenia serca	–	Niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego Migotanie przedsionków Tachykardia Zmniejszenie frakcji wyrzutowej Kołatanie serca	Zatrzymanie akcji serca Kardiomiopatia Niedokrwienie mięśnia sercowego Zapalenie osierdzia Wysięk osierdziowy Częstoskurcz komorowy	–
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie Zaczerwienienie twarzy	Przełom nadciśnieniowy Krwotok	Stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Kaszel	Zatorowość płucna Obrzęk płuc Krwawienie z nosa Ból jamy ustnej i gardła Dysfonia Świszczący oddech Nadciśnienie płucne	ARDS Ostra niewydolność oddechowa Krwotok płucny Choroba śródmiąższowa płuc Zapalenie płuc	–

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Biegunka Zaparcie Ból brzucha Nudności	Krwotok z przewodu pokarmowego Niestrawność Ból zęba	Perforacja przewodu pokarmowego Ostre zapalenie trzustki	–
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	–	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Hiperbilirubinemia	Niewydolność wątroby Cholestaza	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	–	Wysypka Świąd Rumień Nadmierna potliwość	–	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Bóle stawów Ból kończyny Skurcze mięśni	Ból kostno-mięśniowy Ból kostno-mięśniowy w obrębie klatki piersiowej Ból kości Ból mięśni Oslabienie siły mięśni	–	–
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Ostre uszkodzenie nerek Niewydolność nerek Zaburzenia czynności nerek Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Obrzęk obwodowy Oslabienie Zmęczenie Dreszcze	Ból w klatce piersiowej Ból Odczyny w miejscu podania infuzji Objawy grypopodobne Złe samopoczucie	Zespół dysfunkcji wielonarządowych	–
Badania diagnostyczne	–	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	–	–
Uszkodzenia, zatrucia i powikłania po zabiegach	–	Reakcja na infuzję	–	–

* Częstość występowania jest wyliczona w oparciu o dane z badań klinicznych, w których większość pacjentów otrzymywała leczenie profilaktyczne.

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 5% pacjentów (u około 3% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia), zawał mięśnia sercowego został zgłoszony u około 1% pacjentów (u około 1% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia) i niedokrwienie mięśnia sercowego zostało zgłoszone u $< 1\%$ pacjentów (u $< 1\%$ pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia). Zdarzenia te występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia (< 5 cykli).

W badaniu 20160275 całkowita częstość występowania zaburzeń serca (wszelkich zdarzeń i każdego stopnia) w podgrupie pacjentów z zaburzeniami naczyniowymi lub nadciśnieniem na początku leczenia wynosiła odpowiednio 29,9% w porównaniu z 19,8% (KdD w porównaniu z Kd) oraz 30,6% w porównaniu z 18,1%. W przypadku śmiertelnych zdarzeń sercowych częstość występowania wynosiła odpowiednio 1,9% w porównaniu z 0,0% (KdD w porównaniu z Kd) oraz 1,5% w porównaniu z 0,0%. W podgrupie pacjentów z zaburzeniami naczyniowymi lub nadciśnieniem na początku leczenia nie odnotowano ani jednego rodzaju zdarzenia sercowego będącego przyczyną różnicy między ramionami KdD i Kd.

Duszność

Duszność zgłoszono u około 24% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis. W większości przypadków działania niepożądane w postaci duszności nie były uważane za ciężkie (u $< 5\%$ pacjentów 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 21% pacjentów, a u 8% pacjentów miały miejsce zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym ≥ 3 . stopnia; jednak przełom nadciśnieniowy wystąpił u $< 0,5\%$ pacjentów. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z nadciśnieniem tętniczym była zbliżona u osób z nadciśnieniem i bez nadciśnienia w wywiadzie.

Małopłytkowość

Małopłytkowość zgłoszono u około 33% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis, a u około 20% pacjentów miały miejsce zdarzenia związane z

małopłytkowością ≥ 3 . stopnia. W badaniu 20160275 częstość występowania małopłytkowości ≥ 3 . stopnia wynosiła 24,4% w ramieniu KdD i 16,3% w ramieniu Kd. 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.

Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Przypadki żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zakrzepicę żył głębokich oraz zator tętnicy płucnej prowadzący do zgonu, były zgłaszane u pacjentów otrzymujących Kyprolis. Całkowita częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa w ramionach z produktem Kyprolis w ramach trzech badań fazy 3. W badaniu PX-171-009 częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 15,6% w ramieniu KRd i 9,0% w ramieniu Rd. Zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ≥ 3 . stopnia zostały zgłoszone u 5,6% pacjentów w ramieniu KRd i u 3,9% pacjentów w ramieniu Rd. W badaniu 2011-003 częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 12,5% w ramieniu Kd oraz 3,3% w ramieniu z bortezomibem i deksametazonem (ramię Vd). Zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ≥ 3 . stopnia zostały zgłoszone u 3,5% pacjentów w ramieniu Kd i u 1,8% pacjentów w ramieniu Vd. W badaniu 20160275 częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 6,2% w ramieniu KdD i 11,1% w ramieniu Kd. Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe ≥ 3 . stopnia zostały zgłoszone u 1,9% pacjentów w ramieniu KdD i u 6,5% pacjentów w ramieniu Kd.

Niewydolność wątroby

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne, u $< 1\%$ osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis.

Neuropatia obwodowa

W randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów otrzymujących Kyprolis w dawce 20/56 mg/m² pc., podawanej w infuzji przez 30 minut w połączeniu z deksametazonem (Kd, n = 464), w porównaniu z grupą otrzymującą bortezomib i deksametazon (Vd, n = 465), przypadki neuropatii obwodowej stopnia 2. lub wyższego zostały zgłoszone u 7% pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim w ramieniu Kd w porównaniu z 35% w ramieniu Vd w czasie wcześniej zaplanowanej analizy OS (całkowitego czasu przeżycia). W badaniu 20160275 przypadki neuropatii obwodowej stopnia 2. i wyższych zostały zgłoszone u 10,1% pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim w ramieniu KdD w porównaniu z 3,9% w ramieniu Kd.

Reakcja na infuzję

W badaniu 20160275 ryzyko wystąpienia reakcji na infuzję było wyższe w przypadku podawania karfilzomibu z daratumumabem.

Zakażenia dróg oddechowych

W badaniu 20160275 zakażenia dróg oddechowych zgłoszone jako ciężkie działania niepożądane występowały w każdej grupie leczenia (27,6% w ramieniu KdD i 15,0% w ramieniu Kd). W badaniu 20160275 zapalenie płuc zgłoszone jako ciężkie działanie niepożądane występowało w każdej grupie leczenia (15,3% w ramieniu KdD i 9,8% w ramieniu Kd). Jeden i 3 dziesiąte % i 0% zdarzeń było śmiertelnych odpowiednio w ramionach KdD i Kd.

Drugorzędne pierwotne nowotwory złośliwe

W badaniu 20160275 zostały zgłoszone drugorzędne pierwotne nowotwory złośliwe w każdej grupie leczenia (1,9% w ramieniu KdD i 1,3% w ramieniu Kd).

Zakażenia oportunistyczne

W badaniu 20160275 zostały zgłoszone zakażenia oportunistyczne w każdej grupie leczenia (9,4% w ramieniu KdD i 3,9% w ramieniu Kd). Zakażenia oportunistyczne występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w ramieniu KdD obejmowały: półpaśca, kandydozę jamy ustnej, opryszczkę jamy ustnej i opryszczkę pospolitą.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

W badaniu 20160275 częstość występowania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B wynosiła 0,6% w ramieniu KdD w porównaniu z 0% w ramieniu Kd.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

W badaniu 20160275 spośród 308 pacjentów otrzymujących KdD w dawce 20/56 mg/m² pc. dwa razy na tydzień 47% było w wieku ≥ 65 lat. W ramieniu KdD badania, wynikające z leczenia zdarzenia niepożądane ze skutkiem śmiertelnym wystąpiły u 6% pacjentów w wieku < 65 lat i u 14% pacjentów w wieku ≥ 65 lat. W ramieniu Kd takie zdarzenia wystąpiły u 8% pacjentów w wieku < 65 lat i u 3% pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

9.2 na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych trzech agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*). Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance)* prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*.

Na stronach internetowych polskiego URPL nie odnaleziono żadnych informacji ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Kyprolis (*URPL 2022*).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u więcej niż 1 na 5 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatu Kyprolis są niedokrwistość, zmęczenie, nudności, biegunka, małopłytkowość, gorączka, duszność, zakażenia dróg oddechowych, kaszel oraz neutropenia. Najcięższe zdarzenia niepożądane występujące podczas terapii skojarzonej z lenalidomidem i deksametazonem lub wyłącznie z deksametazonem obejmowały szkodliwy wpływ na czynność serca, płuc i wątroby oraz nadciśnienie tętnicze. Innymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były duszność, ostre uszkodzenie nerek, zespół rozpadu guza, reakcje związane z wlewem leku, małopłytkowość, krwawienie wewnętrzne, uszkodzenie wątroby, nawrót objawów wirusowego zapalenia wątroby typu B, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (*posterior reversible encephalopathy syndrome*), mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy. Najcięższe zdarzenia niepożądane występujące podczas terapii skojarzonej z daratumumabem i deksametazonem obejmowały niedokrwistość, biegunkę, gorączkę, zapalenie płuc, grypę, posocznicę oraz zapalenie oskrzeli. Dodatkowo zaznaczono, że preparatu Kyprolis nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią (*EMA 2022*).

Przeszukano także dostępną na stronie EMA bazę Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), gdzie znaleziono 9 dokumentów z lat 2018-2022, w których umieszczono wzmiankę o produkcie leczniczym Kyprolis. Dokumenty te podsumowano w tabeli poniżej.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Tabela 56. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Kyprolis.

Data spotkania PRAC (źródło)	Cel	Szczegóły dotyczące postępowania
7-10 lutego 2022 r. (PRAC 2022)	Procedura PSUSA ¹ PSUSA/00000526/202106	bd.
8-11 lutego 2021 r. (PRAC 2021)	Procedura PSUSA ¹ PSUSA/00010448/202007	bd.
26-29 października 2020 r. (PRAC 2020)	Aktualizacja ChPL EMA/H/C/003790/II/0045, Orphan	Rozszerzenie istniejących wskazań o leczenie skojarzone z daratumumabem i deksametazonem. Rozdziały 4.1, 4.2, 4.8 oraz 5.1 ChPL zostaną odpowiednio zaktualizowane. Ulotka informacyjna dołączona do opakowania z lekiem zostanie odpowiednio zaktualizowana.
31 sierpnia- 3 września 2020 r. (PRAC 2020a)	Procedura PSUSA PSUSA/00010448/202001	bd.
14-17 kwietnia 2020 r. (PRAC 2020b)	Aktualizacja ChPL EMA/H/C/003790/II/0043, Orphan	Aktualizacja rozdziału 4.8 ChPL w postaci dodania kardiomiopatii do niezbyt częstych działań niepożądanych. RMP ² (wersja 11.0) zostanie odpowiednio zaktualizowany. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny skorzystał z okazji, aby wprowadzić niewielkie zmiany redakcyjne w ulotce informacyjnej.
	Odnowienie zezwolenia na dopuszczenie do obrotu EMA/H/C/003790/R/0044 (bez RMP)	Odnowienie 5-letniego zezwolenia na dopuszczenie leku do obrotu
8-11 kwietnia 2019 r. (PRAC 2019)	Aktualizacja RMP EMA/H/C/003790/II/0034, Orphan	Aktualizacja RMP (wersja 10) zgodnie z modułem V „Systemy zarządzania ryzykiem” GVP ³ (wersja 2) obejmująca zmianę klasyfikacji oraz usunięcie niektórych zidentyfikowanych i możliwych zagrożeń oraz brakujących informacji
11-14 lutego 2019 r. (PRAC 2019a)	Procedura PSUSA PSUSA/00010448/201807	bd.
3-6 września 2018 r. (PRAC 2018)	Procedura PSUSA PSUSA/00010448/201801	bd.
5-8 lutego 2018 r. (PRAC 2018a)	Procedura PSUSA PSUSA/00010448/201707	bd.

1 PSUSA, ocena okresowych raportów o bezpieczeństwie (*periodic safety update report single assessment procedures*);

2 RMP, plan zarządzania ryzykiem (*risk management plan*);

3 GVP, dobra praktyka nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*good pharmacovigilance practice*).

W bazie *European database of suspected adverse drug reaction report*, zawierającej dane z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 3 730 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zgłoszonymi w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Kyprolis (stan na 16 lipca 2022 r.). Do pięciu najczęstszych należały zaburzenia serca (n = 915; 24,5%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 845; 22,7%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 663; 17,8%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 596; 16,0%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 560; 15,0%) (*EudraVigilance 2022*).

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights Of Prescribing Information* dostępnym na stronie amerykańskiej FDA znalazły się informacje o najczęstszych (występujących u co najmniej 20% chorych) działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kyprolis. W przypadku monoterapii były to niedokrwistość, zmęczenie, małopłytkowość, nudności, gorączka, duszność, biegunka, ból głowy, kaszel oraz obrzęki obwodowe. Natomiast leczenie skojarzone było związane z występowaniem niedokrwistości, biegunki, zmęczenia, nadciśnienia tętniczego, gorączki, zakażeń górnych dróg oddechowych, małopłytkowości, kaszlu, duszności oraz bezsenności (FDA 2021).

W bazie FAERS (stan na 31 marca 2022 r.), prowadzonej przez FDA, odnotowano łącznie 8 630 przypadków zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kyprolis, w tym 5 136 (59,5%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1 282 (14,9%) zgonów. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3 455; 40,0%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 1 807; 20,9%), badania diagnostyczne (n = 1 355; 15,7%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1 199; 13,9%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1 189; 13,8%) (FDA 2022).

W bazie *VigiAccessTM*, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*, zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 13 878 chorych stosujących karfilzomib. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 4 613; 33,2%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 2 155; 15,5%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 2 158; 15,5%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1 979; 14,3%) oraz badania diagnostyczne (n = 1 952; n = 14,1%) (WHO-UMC 2022).

Data ostatniego dostępu: 19 lipca 2022 r.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań dotyczących karfilzomibu (Kyprolis) przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W polu wyszukiwania wpisano kwerendę: (carfilzomib OR Kyprolis) AND (multiple myeloma OR MM OR plasma cell neoplasm). Populację tych prób klinicznych musieli stanowić dorośli chorzy na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. Interwencję włączonych badań musiał stanowić karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd). Nie zastosowano ograniczeń dotyczących komparatora.

Z wyszukiwania wykluczono badania I lub Ib/II fazy. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Wyszukiwanie przeprowadzono 19 lipca 2022 r. Otrzymano 194 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 52 trafienia w bazie *clinicaltrialsregister.eu*, spośród których 10 badań spełniało kryteria włączenia do niniejszego raportu.

Charakterystykę włączonych badań w toku zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Badania w toku dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu (Kyprolis) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT04811508	Retrospective Study to Describe Carfilzomib Use on Patients With Relapsed Multiple Myeloma in France in the Context of Carfilzomib Nominative Expanded Access and Compassionate Use (CARMYN)	Metodyka: jednoosrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena czasu trwania i skuteczności leczenia karfilzomibem, w tym schematem KRd ^A , u chorych na nawrotowego szpiczaka mnogiego	Rozpoczęcie: 4 sierpnia 2020 Zakończenie: 30 września 2021 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 31 sierpnia 2021) Liczba uczestników: 250 Sponsor: Centre Hospitalier le Mans Badanie zakończone bez opublikowanych wyników
NCT04268498	A Study of Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne II fazy w układzie równoległym	Rozpoczęcie: 11 lutego 2020 Zakończenie: 1 lutego 2027 (zakończenie zbierania

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma (ADVANCE)	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu KRd oraz KRd z daratumumabem w porównaniu do bortezomibu z lenalidomidem i deksametazonem u chorych na szpiczaka mnogiego (badanie rekrutuje m. in. chorych poddanych wcześniej co najwyżej jednemu cyklowi systemowego leczenia przeciwszpiczakowego)	danych dla głównego punktu końcowego 1 lutego 2027) Liczba uczestników: 462 Sponsor: University of Miami Badanie w toku, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT02937571	High Dose Carfilzomib for Newly Diagnosed Myeloma	Metodyka: wieloośrodkowe, jednoramienne, niezaślepienie badanie kliniczne I/II fazy Cel: ocena bezpieczeństwa różnych dawek karfilzomibu w schemacie KRd (badanie rekrutuje m. in. chorych poddanych wcześniej co najwyżej jednemu cyklowi systemowego leczenia przeciwszpiczakowego)	Rozpoczęcie: październik 2016 Zakończenie: październik 2021 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego – październik 2021) Liczba uczestników: 37 Sponsor: Memorial Sloan Kettering Cancer Center Badanie w toku, aktualnie nie rekrutuje pacjentów
NCT02294357	Weekly 70 mg/m ² Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Refractory to 27 mg/m ² Carfilzomib	Metodyka: wieloośrodkowe, nierandomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne II fazy w układzie równoległym Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa karfilzomibu w dawce 70 mg/m ² w leczeniu skojarzonym, w tym w schemacie KRd, u chorych na opornego szpiczaka mnogiego leczonych wcześniej karfilzomibem w dawce 27 mg/m ² w monoterapii lub leczeniu skojarzonym	Rozpoczęcie: grudzień 2014 Zakończenie: wrzesień 2020 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego – wrzesień 2020) Liczba uczestników: 45 Sponsor: Oncotherapeutics Badanie w toku, aktualnie nie rekrutuje pacjentów
NCT03934684	Study to Evaluate Safety Tolerability & Efficacy of Kyprolis (Carfilzomib) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Metodyka: wieloośrodkowe, nierandomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne IV fazy w układzie równoległym Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa karfilzomibu, w tym schematu KRd, u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	Rozpoczęcie: 16 września 2019 Zakończenie: 26 czerwca 2025 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 23 marca 2023) Liczba uczestników: 100 Sponsor: Amgen Badanie w toku, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT02206425	Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients	Metodyka: wieloośrodkowe, nierandomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne I/II fazy w układzie równoległym Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa ixazomibu w leczeniu skojarzonym w porównaniu z karfilzomibem i bortezomibem, w tym schematem KRd, u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	Rozpoczęcie: wrzesień 2014 Zakończenie: wrzesień 2020 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego – wrzesień 2020) Liczba uczestników: 45 Sponsor: Oncotherapeutics Badanie w toku, aktualnie nie rekrutuje pacjentów

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT03091127	Real-world Use of Carfilzomib Among Multiple Myeloma Patients in Europe	Metodyka: wieloośrodkowe badanie obserwacyjne Cel: opis charakterystyki stosowania karfilzomibu, w tym w leczeniu skojarzonym, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Europie	Rozpoczęcie: 14 marca 2017 Zakończenie: 17 marca 2020 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 17 marca 2020) Liczba uczestników: 705 Sponsor: Amgen Badanie zakończone bez opublikowanych wyników
NCT02970747	Non-interventional Study of Kyprolis® in Combination With Revlimid® and Dexamethasone or Dexamethasone Alone or in Combination With Darzalex® and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients (CARO)	Metodyka: wieloośrodkowe badanie obserwacyjne Cel: ocena czasu trwania i skuteczności leczenia karfilzomibem, w tym schematem KRd, u chorych na szpiczaka mnogiego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	Rozpoczęcie: 25 października 2016 Zakończenie: 30 czerwca 2025 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 30 czerwca 2025) Liczba uczestników: 409 Sponsor: iOMEDICO AG Badanie w toku, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT03859427 EudraCT: 2018-000665-36	A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (ARROW2)	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy w układzie równoległym Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa karfilzomibu w schemacie KRd stosowanego 1 lub 2 razy tygodniowo u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	Rozpoczęcie: 8 maja 2019 Zakończenie: 28 lutego 2023 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 28 lutego 2023) Liczba uczestników: 454 Sponsor: Amgen Badanie w toku, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT03314636 EudraCT: 2017-000586-72	Intensified Treatment With Carfilzomib in Myeloma Patients Still PET-positive After First Line Treatment. (CONPET)	Metodyka: wieloośrodkowe, jednoramienne, niezaślepienie badanie kliniczne II fazy Cel: ocena skuteczności karfilzomibu w schemacie KRd u chorych na szpiczaka mnogiego po pierwszej linii leczenia z dodatkim badaniem PET-CT	Rozpoczęcie: 16 marca 2018 Zakończenie: marzec 2025 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego – listopad 2021) Liczba uczestników: 50 Sponsor: Oslo University Hospital Badanie w toku, aktualnie rekrutuje pacjentów

^ schemat KRd obejmujący skojarzone leczenie karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem.

11 Podsumowanie analizy klinicznej

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie z randomizacją oceniające terapię karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w porównaniu do lenalidomidu i deksametazonu (Rd). Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących schemat KRd z pozostałymi komparatorami. W związku z tym w niniejszej analizie szczegółowo przedstawiono wyniki porównujące bezpośrednio KRd z Rd, stanowiącym główny komparator.

Ponadto, mimo istotnych ograniczeń porównań pośrednich bez dostosowania, zaprezentowano wyniki z odnalezionych analiz sieciowych dla porównania KRd z DVd, Kd i Pd (*Maiese 2018* i *Schmitz 2018*).

Ponadto, w ramach bezpośredniego porównania ze schematem Kd przedstawiono dostępne dane pochodzące z badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) versus lenalidomid i deksametazon (Rd) – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie z randomizacją oceniające terapię karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w porównaniu do lenalidomidu i deksametazonu (Rd) w populacji pacjentów z objawowym nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym i chorobą mierzalną, którzy stosowali w przeszłości od 1 do 3 wcześniejszych linii leczenia. Wyniki badania *ASPIRE* dla populacji ITT zostały opisane w następujących publikacjach:

- *Stewart 2015* (główna publikacja) wraz z załączonym protokołem (odcięcie danych: 16.06.2014 r.);
- *Siegel 2018* (końcowa analiza OS, zaktualizowana analiza bezpieczeństwa; odcięcie danych: 28.04.2017 r.);
- *Dimopoulos 2018* (analiza po 18 miesiącach terapii);
- *Stewart 2016* (analiza jakości życia);
- *Chari 2018* (analiza zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym).

Mediana okresu obserwacji dla końcowej analizy przeżycia całkowitego wynosiła 67,1 miesięcy. Do obu wyróżnionych grup badania włączono po 396 pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie bez progresji choroby. Mediana PFS była istotnie dłuższa wśród pacjentów otrzymujących schemat leczenia KRd w porównaniu do chorych otrzymujących schemat Rd: 26,3 miesiący (95% CI: 23,3; 30,5) vs 17,6 (95% CI: 15,0; 20,6), HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,83), $p = 0,0001$ (*Stewart 2015*, mediana obserwacji 32,3-31,5 miesiąca, 16 czerwca 2014 roku).

W momencie końcowej oceny przeżycia całkowitego, wykonanej z odcięciem danych 28 kwietnia 2017 roku, potwierdzono tą obserwację: mediany 26,1 miesiący vs 16,6; HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,78), $p < 0,001$ (jednostronne). (mediana obserwacji dla oceny PFS wynosiła 48,8 miesiący w grupie KRd oraz 48,0 w grupie Rd, *Spiegel 2018*).

Analiza po 18 miesiącach terapii, tj. po pełnym okresie leczenia karfilzomibem (schemat KRd stosowany jest przez 18 cykli [18 miesiący], po czym w przypadku braku progresji choroby [lub innych przyczyn zakończenia terapii] kontynuowane jest leczenie schematem Rd [lenalidomid + deksametazon]), również wykazała istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu w grupie KRd w porównaniu z grupą Rd: HR = 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72) w populacji ITT.

Przeżycie całkowite. W analizie *interim* przeżycia całkowitego (16 czerwca 2014 roku, po odnotowaniu 305 zgonów [60% z wymaganych dla analizy końcowej 510 zdarzeń] – mediana okresu obserwacji 32,3 miesiący w grupie KRd oraz 31,5 w grupie kontrolnej, *Stewart 2015*) w badaniu *ASPIRE* mediana przeżycia nie została osiągnięta w żadnej z ocenianych grup, natomiast hazard względny zgonu (KRd vs Rd) wyniósł 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), $p = 0,04$.

Analiza końcowa potwierdziła te wyniki (odcięcie danych 28 kwietnia 2017 roku, odnotowano łącznie 516 zgonów, mediana okresu obserwacji wyniosła 67,1 miesiący) – mediany zostały osiągnięte w obu analizowanych grupach i w grupie KRd była ona o około 8 miesiący dłuższa niż w grupie otrzymującej Rd: 48,3 miesiący (95% CI: 42,4; 52,8) vs 40,4 (95% CI: 33,6; 44,4). Schemat KRd istotnie zmniejszył ryzyko zgonu w porównaniu ze schematem Rd: HR = 0,794 (95% CI: 0,667; 0,945), $p = 0,0045$. Wyznaczone 2-letnie przeżycie wyniosło 73,3% vs 65,0% odpowiednio w grupach KRd oraz Rd.

Przeżycie całkowite po progresji choroby nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: mediany wyniosły odpowiednio 13,5 oraz 14,0 miesiący, KRd vs Rd, HR = 1,015 (95% CI: 0,814; 1,267).

Odpowiedź na leczenie. Terapia KRd zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w każdej ze zdefiniowanych kategorii – w szczególności, prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) było wyższe o około 30% wśród pacjentów otrzymujących KRd, w porównaniu do

chorych leczonych Rd: RB = 1,31 (95% CI: 1,21; 1,41), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$. Zaznaczyć należy również, że leczenie KRd istotnie zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej – ponad 3-krotnie w porównaniu do terapii Rd: RB = 3,29 (95% CI: 1,95; 5,57), NNT = 11 (95% CI: 8; 18), $p < 0,0001$. Odnotowano także istotny wzrost prawdopodobieństwa uzyskania korzyści klinicznej (CBR) po zastosowaniu schematu KRd: RB = 1,19 (95% CI: 1,12; 1,27), NNT = 7 (95% CI: 6; 11), $p < 0,0001$.

Ogółem, pacjenci otrzymujący schemat KRd uzyskiwali odpowiedź średnio po 1,6 miesiącu, w porównaniu do 2,3 miesiący w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania odpowiedzi była dłuższa w grupie otrzymującej leczenie KRd: 28,6 (95% CI: 24,9; 31,3) miesiący w porównaniu do 21,2 (95% CI: 16,7; 25,8) miesiący w grupie Rd.

Jakość życia. Jakość życia związana ze zdrowiem poprawiła się znamienne w grupie KRd w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,001$). Wskazano też, że minimalnie klinicznie istotna różnica dla porównania między grupami w skali EORTC QLQ-C30, która wynosi 5 pkt., została przekroczona w cyklu 12. (5,6 pkt), a w cyklu 18. została prawie osiągnięta (4,8 pkt). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w poszczególnych domenach skali EORTC QLQ-C30, ale różnica w jej wyniku ogólnym wskazywała na znamienne korzyść KRd w porównaniu do Rd pod względem oceny jakości życia: MD = 4,23 (95% CI: 2,09; 6,37), $p < 0,001$.

W publikacji *Stewart 2016* podano, że odsetek chorych, u których wystąpiła minimalna klinicznie istotna różnica (≥ 5 pkt.) w ogólnej ocenie jakości życia za pomocą skali EORTC QLQ-C30 był wyższy w KRd, a różnice w odniesieniu do Rd stały się znamienne od 12 cyklu, osiągając wartość OR = 2,17 (95% CI: 1,49; 3,15), $p < 0,001$ w cyklu 18. Podobne zależności odnotowano oceniając różnicę w wysokości ≥ 15 pkt., z wartością OR w 18. Cyklu wynoszącą 1,81 (95% CI: 1,20; 2,73), $p < 0,01$.

Bezpieczeństwo

Główna analiza bezpieczeństwa została zaprezentowana w okresie obserwacji o medianie wynoszącej 32,3 miesiące w grupie KRd i 31,5 miesiący w grupie Rd przy dacie odcięcia danych 16 czerwca 2014 r. Ponadto w poniższych wynikach zaprezentowano także dane zaktualizowanej oceny bezpieczeństwa z datą odcięcia danych 28 kwietnia 2017 r.

Analiza główna

W badaniu *ASPIRE* wśród zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwiotwórczym zgłaszano niedokrwistość (42,6% vs 39,8%, odpowiednio KRd vs Rd), neutropenię (37,8% vs 33,7%) i małopłytkowość (29,1% vs 22,6%). Spośród nich istotne statystycznie różnice między grupami stwierdzono tylko dla małopłytkowości, której ryzyko wystąpienia było znamienne większe w grupie KRd względem Rd: RR = 1,29 (95% CI: 1,01; 1,63), NNH = 16 (95% CI: 8; 298), p = 0,0404.

Leczenie schematem KRd w porównaniu do stosowania schematu Rd wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- biegunka: 42,3% vs 33,7%, RR = 1,26 (95% CI: 1,05; 1,51), NNH = 12 (95% CI: 7; 53), p = 0,0131;
- kaszel: 28,8% vs 17,2%, RR = 1,67 (95% CI: 1,28; 2,19), NNH = 9 (95% CI: 6; 18), p = 0,0002;
- gorączka: 28,6% vs 20,8%, RR = 1,37 (95% CI: 1,07; 1,76), NNH = 13 (95% CI: 8; 58), p = 0,0128;
- zakażenie górnych dróg oddechowych: 28,6% vs 19,3%, RR = 1,48 (95% CI: 1,15; 1,92), NNH = 11 (95% CI: 7; 30), p = 0,0027;
- hipokaliemia: 27,6% vs 13,4%, RR = 2,06 (95% CI: 1,53; 2,78), NNH = 8 (95% CI: 6; 12), p < 0,0001.

W obrębie AESI tylko w przypadku nadciśnienia tętniczego wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazując istotnie większe ryzyko jego wystąpienia w grupie KRd w porównaniu do Rd: RR = 2,06 (95% CI: 1,33; 3,19), NNH = 14 (95% CI: 9; 33), p = 0,0012.

W ramach oceny AEs w 3. stopniu nasilenia jedyne istotne statystycznie różnice między grupami stwierdzono dla hipokaliemii, która występowała znamienne częściej w grupie KRd niż Rd: 9,4% vs 4,9%, RR = 1,93 (95% CI: 1,13; 3,30), NNH = 22 (95% CI: 13; 105), p = 0,0158. Dodatkowo dla AESI w takim samym stopniu nasilenia wykazano, że częstość nadciśnienia tętniczego różniła się istotnie statystycznie między grupami – zdarzenie to zgłaszano częściej w grupie KRd niż Rd: 4,3% vs 1,8%, RR = 2,41 (95% CI: 1,01; 5,75), NNH = 40 (95% CI: 21; 790), p = 0,0473.

Zaktualizowana analiza

Stosowanie karfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu (KRd) w porównaniu do stosowania lenalidomidu i deksametazonu (Rd) wiązało się z istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia następujących TEAEs bez względu na stopień nasilenia:

- biegunki, RR = 1,19 (95% CI: 1,00; 1,41), p = 0,0441, NNH = 15 (95% CI: 8; 423), p = 0,0426;
- kaszlu, RR = 1,64 (95% CI: 1,27; 2,14), p = 0,0002, NNH = 9 (95% CI: 6; 18);

- gorączki, RR = 1,38 (95% CI: 1,08; 1,76), p = 0,0089, NNH = 13 (95% CI: 7; 47);
- zakażenia górnych dróg oddechowych, RR = 1,45 (95% CI: 1,13; 1,85), p = 0,0033, NNH = 11 (95% CI: 7; 32);
- hipokaliemii, RR = 1,98 (95% CI: 1,50; 2,63), p < 0,0001, NNH = 7 (95% CI: 5; 12);
- zapalenia płuc, RR = 1,37 (95% CI: 1,03; 1,82), p = 0,0306, NNH = 17 (95% CI: 9; 155);
- nudności, RR = 1,45 (95% CI: 1,07; 1,98), p = 0,0179, NNH = 16 (95% CI: 9; 84).

Z kolei biorąc pod uwagę jedynie TEAEs \geq 3. stopnia nasilenia, tylko ryzyko wystąpienia hipokaliemii było znamienne, ponad 1,5-krotnie wyższe w grupie KRd w porównaniu z grupą Rd, RR = 1,77 (95% CI: 1,08; 2,89), p = 0,0228, NNH = 22 (95% CI: 12; 140).

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych klasyfikowanych jako specjalnego zainteresowania bez względu na stopień nasilenia, istotnie częściej po stronie KRd obserwowano nadciśnienie tętnicze: RR = 1,96 (95% CI: 1,33; 2,88), p = 0,0007, NNH = 12 (95% CI: 8; 28) oraz trombocytopenię: RR = 1,25 (95% CI: 1,00; 1,55), p = 0,0497, NNH = 16 (95% CI: 8; 1790). Dla AESI w co najmniej 3. stopniu nasilenia znamienne różnice odnotowano tylko dla nadciśnienia tętniczego: RR = 2,76 (95% CI: 1,30; 5,83), p = 0,0080, NNH = 25 (95% CI: 15; 82).

Karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) versus daratumumab z bortezomibem i deksametazonem (DVd) – porównanie pośrednie skorygowane o charakterystyki wyjściowe (analiza MAIC)

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych nie zidentyfikowano opublikowanych prób klinicznych, które bezpośrednio pozwalałyby na porównanie ze sobą skuteczności schematów leczenia KRd z wybranymi komparatorami, z wyjątkiem Rd. Analiza opracowań wtórnych dotyczących możliwości stworzenia sieci porównania pośredniego łączącego schematy oparte na lenalidomidzie oraz bortezomibie wskazuje na różne liczne ograniczenia takiego podejścia, heterogenność ocenianych badań i populacji oraz konieczność przyjmowania ogólnych założeń upraszczających. Z tego powodu uznano, że jedynym podejściem znoszącym przynajmniej część ograniczeń związanych z heterogennością badań jest porównanie pośrednie skorygowane o charakterystyki wyjściowe (MAIC, ang. *Matching Adjusted Indirect Comparison*).

Wyniki tej analizy MAIC zostały również

przytoczone następnie w dokumencie opublikowanym przez NICE, przedstawiającym ocenę schematu KRd (NICE 2020).

Wykorzystane w obliczeniach badania *ASPIRE* oraz *CASTOR* w większości przypadków miały bardzo zbliżoną metodykę oraz kryteria selekcji pacjentów, z niewielką różnicą wynikającą z faktu, że w badaniu *ASPIRE* uwzględniono pacjentów otrzymujących wcześniej 1-3 linii leczenia, natomiast w badaniu *CASTOR* uwzględniono pacjentów otrzymujących ≥ 1 linię wcześniejszego leczenia (a więc dopuszczono udział pacjentów otrzymujących wcześniej > 3 linie leczenia). Analiza MAIC zakłada porównanie ocenianej interwencji (w tym przypadku KRd) z interwencją kontrolną (Dvd), w populacji pacjentów zbliżonej do tej, w której oceniano leczenie kontrolne – w związku z czym, analizę MAIC prowadzono w populacji pacjentów dopasowanej do populacji badania *CASTOR*.

Skuteczność kliniczna

Analiza PFS.

Analiza OS. W populacji pacjentów otrzymujących leczenie w II linii schemat KRd liczbowo zmniejszał ryzyko zgonu w porównaniu ze schematem Dvd: HR = 0,886 (95% CI: 0,778; 1,010), ale wynik nie osiągnął progu istotności statystycznej. Należy zaznaczyć, że w międzyczasie opublikowana została analiza przeżycia całkowitego w badaniu *CASTOR* (Sonneveld 2022), lecz ze względu na brak dostępu do danych surowych dla poszczególnych chorych, w ramach aktualizacji wyników przedstawiono dodatkowo porównanie skorygowane metodą Buchera, które wiąże się z jednak z licznymi ograniczeniami, ale którego wyniki nie wpłynęły na zmianę wnioskowania w stosunku do pierwotnej analizy MAIC.

KRd lub KRd vs Kd – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach analizy badań rzeczywistej praktyki klinicznej z wykorzystaniem KRd włączono 14 badań bez randomizacji: *Byun 2020, Calafiore 2020, Chari 2020, Conticello 2019, Davies 2021, Duarte 2021, Kawaji-Kanayama 2022, Lee 2021, Mele 2021, Onda 2022, Palmieri 2020, Rocchi 2021, Steinmetz 2020 i Wang 2013*. Dodatkowo uwzględniono jeszcze jedną publikację, *Martino 2022*, w której zaprezentowano

zbiorczą analizę chorych uwzględnionych we włączonych próbach *Conticello 2019*, *Mele 2021*, *Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowo 20 pacjentów (łącznie 600 chorych), leczonych poza próbami klinicznymi, dla których dane nie były wcześniej opublikowane.

W trzech próbach wyróżniono grupę kontrolną spełniającą kryteria komparatora niniejszej analizy, a mianowicie Kd (*Kawaji-Kanayama 2022*, *Onda 2022* i *Steinmetz 2020*). Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 1593 pacjentów (w tym 116 z grup kontrolnych w postaci Kd).

Skuteczność praktyczna

Porównanie KRd vs Kd. Na podstawie danych z badania *Kawaji-Kanayama 2022* w ramach oceny PFS wykazano, że ryzyko wystąpienia progresji nie różni się znamienne między KRd vs Kd, niemniej kierunek wskazuje na korzyść uzyskiwaną ze stosowania schematu KRd (ryzyko progresji niższe o 57%): HR = 0,43 (95% CI: 0,16; 1,12), p = 0,067. Natomiast ryzyko zgonu jest istotnie mniejsze podczas leczenia KRd, HR = 0,23 (95% CI: 0,09; 0,62), p = 0,001. W próbie tej nie stwierdzono znamienych różnic w częstości uzyskiwania poszczególnych rodzajów odpowiedzi między KRd vs Kd. Podobny brak istotnych różnic w odsetku poszczególnych rodzajów odpowiedzi między KRd, a Kd odnotowano w próbie *Onda 2022*. Odmienne, w badaniu *Steinmetz 2020* wykazano, że prawdopodobieństwo osiągnięcia VGPR jest istotnie większe podczas terapii KRd, RB = 2,12 (1,24; 3,65), p = 0,0064, a częstość występowania PR jest znamienne niższa, RB = 0,57 (0,37; 0,87), p = 0,0097. W próbie *Onda 2022* podano, że mediana PFS i OS w grupie KRd wyniosła odpowiednio 8,8 i 29,3 miesiąca, a w grupie Kd odpowiednio 7,1 i 20,9 miesiąca. 1-roczone PFS wyniosło w grupie KRd 41,0%, a w grupie Kd 28,8%, natomiast 1-roczone OS odpowiednio 72,6% i 70,9%.

Przeżycie bez progresji choroby. Mediana PFS w analizowanych próbach mieściła się w zakresie około 9-24 miesięcy bądź nie została jeszcze osiągnięta. 1-roczone przeżycie bez progresji wyniosło 68% w próbie *Rocchi 2021* i 41,0% w *Onda 2022*, 18-miesięczne PFS 52% w badaniu *Duarte 2021*, a 2-letnie PFS 54% w badaniu *Mele 2021*.

Przeżycie całkowite. Mediana OS w uwzględnionych badaniach wynosiła od około 22 do 33 miesięcy lub nie została jeszcze osiągnięta. 1-roczone OS wyniosło 81% w próbie *Rocchi 2021* i 72,6% w *Onda 2022*, 18-miesięczne 68% w badaniu *Duarte 2021*, a 2-letnie 70% w badaniu *Mele 2021*.

Ocena odpowiedzi na leczenie. Odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie w zależności od badania mieścił się w zakresie 61-85%, a korzyść kliniczną osiągnęło około 77-81% chorych. Progresję

choroby odnotowano natomiast u 4-19% pacjentów. W badaniu *Wang 2013* odnotowano, że ORR u pacjentów opornych na bortezomib ($n = 13$) wyniosła 69,2% z medianą DOR 22,1 (95% CI: 5,8; 35,0) miesiąca, a u pacjentów opornych na lenalidomid ($n = 23$) 69,9% z medianą DOR 10,8 (95% CI: 6,1; brak możliwości oceny) miesiąca, w porównaniu do ORR w populacji ogólnej próby ($n = 52$) wynoszącej 76,9%. W próbie *Conticello 2019* podano, że mediana liczby cykli do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 6, a jakość odpowiedzi poprawiała się z każdym cyklem. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi, zaprezentowano w badaniu *Mele 2021*, wyniosła 13 miesięcy.

Zbiorcza analiza danych z badań *Conticello 2019*, *Mele 2021*, *Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowo 20 pacjentów (publikacja *Martino 2022*). W medianie okresu obserwacji wynoszącej 16 (zakres: 1-50) miesięcy, mediana PFS wyniosła 22 miesiące, a 2-letnie PFS 47,6%. Mediana OS wyniosła natomiast 34,8 miesiąca, a 2-letnie OS 63,5%. ORR odnotowano u 479 pacjentów (79,9%), CR u 163 chorych (27,2%), VGPR u 162 pacjentów (27%), a PR u 154 chorych (25,7%). MR/SD/PD występowała u 121 pacjentów (20,1%).

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa stanowiła punkt końcowy w następujących badaniach bez randomizacji: *Byun 2020*, *Calafiore 2020*, *Conticello 2019*, *Duarte 2021*, *Kawaji-Kanayama 2022*, *Lee 2021*, *Mele 2021*, *Onda 2022*, *Palmieri 2020*, *Rocchi 2021* i *Wang 2013*.

Porównanie KRd vs Kd. Na podstawie danych z badania *Kawaji-Kanayama 2022* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych tak hematologicznych, jak i niehematologicznych AEs oraz zakończenia terapii z ich powodu pomiędzy KRd i Kd. Podobne wnioski odnośnie zgonów z powodu AEs, zakażeń oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych dotyczą próby *Onda 2022*, natomiast wykazano, że w badaniu tym hematologiczne AEs ogółem występowały znacznie rzadziej podczas terapii KRd vs Kd, RR = 0,58 (95% CI: 0,36; 0,95), $p = 0,0290$.

Pozostałe wyniki. Do najczęstszych hematologicznych zdarzeń niepożądanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia należały: niedokrwistość (u około 35-66% chorych w zależności od badania), neutropenia (około 24-50%) i małopłytkowość (około 30-63%). Podobnie było biorąc pod uwagę ≥ 3 . stopień nasilenia tych AEs – stwierdzano je u odpowiednio około 7-33%, 7-36% i 3-29% pacjentów. W przypadku niehematologicznych AEs bardzo często obserwowano nadciśnienie (około 2,3-36% chorych), gorączkę (około 13-23%) i zmęczenie (około 19-69%). Jeśli chodzi o te zdarzenia w ≥ 3 . stopień nasilenia najczęściej obserwowano wysypkę skórą, zakażenia i zmęczenie. Ponadto u znacznego odsetka chorych odnotowano

zdarzenia żołądkowo-jelitowe (17-31%) i zdarzenia sercowo-naczyniowe (19-23%). Redukcja dawki z powodu AEs była konieczna u 10-39% pacjentów, a zdarzenia niepożądane doprowadziły do zakończenia prowadzonej terapii u około 4-15% chorych.

12 Dyskusja

Szpiczak plazmocytowy (PCM, z ang. *plasma cell myeloma*) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych. Schorzenie to stanowi 1-2% zachorowań na nowotwory, a 10-15% wśród nowotworów hematologicznych. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B (*Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020*). W Unii Europejskiej rozpowszechnienie szpiczaka plazmocyтового oceniane jest na 4 przypadki na 10 tys. osób, wobec czego schorzenie to spełnia kryterium choroby rzadkiej (chorobowość < 5 na 10 tys.; *EMA 2015a; Orphanet 2021 – ORPHA:29073*).

Etiopatogeneza PCM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na PCM u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest prawie 4-krotnie wyższe (*Jamroziak 2020*). Do objawów ogólnych należą osłabienie (u 32 % chorych) oraz utrata masy ciała (24%) (*Giannopoulos 2021a*). Objawy PCM wynikają przede wszystkim ze stopniowego zastępowania prawidłowego utkania szpiku przez nacieki patologicznych plazmocytów, co powoduje niewydolność hematopoezy, z produkcji przez komórki szpiczakowe monoklonalnego białka immunoglobulinowego (tzw. białka M), co może prowadzić do niewydolności nerek i/lub zespołu nadlepkkości, oraz z wydzielania przez nowotworowe plazmocyty cytokin prozapalnych stymulujących osteoklasty i aktywujących destrukcję kostną (*Jamroziak 2020*). Nasilające się dolegliwości bólowe wpływają na ograniczenie sprawności i codziennej aktywności chorych oraz jakości snu, co również obniża jakość życia. Innym czynnikiem pogarszającym QoL chorych na szpiczaka jest niepewność przyszłości związana z chorobą nowotworową, prowadząca do obniżenia nastroju (*Nielsen 2017, Kang 2019*).

Przebieg kliniczny PCM charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji, uzyskiwanymi za pomocą chemioterapii i nawrotów. Mimo wrażliwości klonalnych plazmocytów na wiele różnych leków cytotoksycznych uzyskiwane odpowiedzi mają charakter przejściowy i są coraz krótsze w kolejnych liniach leczenia. Z tego powodu PCM pozostaje nowotworem nieuleczalnym u znacznej większości chorych, a zagadnienia takie jak długoterminowa toksyczność leczenia i jakość życia są w jego terapii niezwykle istotne (*Kang 2019, Seitzler 2019*). Dodatkowo w ciągu ostatnich 30 lat liczba przypadków i zgonów z powodu szpiczaka plazmocyтового wzrosła ponad dwukrotnie – niesie to ze sobą wzrastające obciążenie chorobowe (*Jamroziak 2020, Zhou 2021*).

Odpowiedź na leczenie stosowane w I linii u większości chorych nie przekracza 3 lat, a czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Powtarzające się nawroty są jednocześnie przyczyną

znacznego obciążenia emocjonalnego chorych. Nowe leki dla chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego zaczynają stanowić alternatywne opcje terapeutyczne, zdolne do generowania silnych i trwałych odpowiedzi u chorych. W chwili obecnej, po zmianach wprowadzonych w programie lekowym dedykowanemu chorym na szpiczaka plazmocytoowego w marcu 2022 r., znacząco rozszerzyły się możliwości refundacyjne leczenia tej jednostki (*Hematoonkologia 2022*). Szczególnie istotne jest umożliwienie zastosowania terapii trójlekowych na możliwe wczesnym etapie leczenia, co może zapewnić głębsze oraz trwalsze odpowiedzi na leczenie oraz poprawę przeżycia pacjentów (*NICE Kyprolis 2020a*). Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) uznał, że istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza u chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy przestali reagować na dostępne terapie. Komitet stwierdził, że wydłużenie czasu bez pogorszenia choroby dzięki leczeniu lekiem Kyprolis jest istotne klinicznie, a korzyści płynące z zastosowania tego produktu przewyższają ryzyko.

Proponowany program lekowy poszerza populację docelową dla schematu KRd obecnie objętego refundacją w ramach leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. Dzięki temu refundacją będą objęci pacjenci w zakresie zbliżonym do wskazań rejestracyjnych (z wyjątkiem uszczegółowień definicji poszczególnych kryteriów włączenia, np. linii leczenia), zgodnie z kryteriami badania *ASPIRE*. W niniejszej analizie zdecydowano się podjąć próbę porównania schematu KRd ze schematami leczenia, które są dostępne dla pacjentów w Polsce w ramach programu lekowego, a zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i/lub opiniami ekspertów klinicznych stanowią rzeczywistą praktykę kliniczną w rozważanej populacji. Podstawowym komparatorem jest schemat Rd, najczęściej stosowany w rozważanej populacji chorych, dla którego dostępne jest bezpośrednie porównanie z przedmiotowym schematem KRd w postaci badania *ASPIRE*. W dalszej kolejności, w leczeniu drugiej linii jako alternatywne postępowanie określono trójlekowy schemat DVd oraz dwulekowy schemat Kd, natomiast w dalszych liniach można rozważać Rd, DVd, Kd, dodatkowo PVd i Pd, przy czym schematy z pomalidomidem obecnie są zarezerwowane dla pacjentów po leczeniu lenalidomidem.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją, które porównywało bezpośrednio KRd z wybranym komparatorem w postaci Rd – próbę *ASPIRE*. Została ona przeprowadzona w populacji dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym i chorobą mierzalną, którzy stosowali w przeszłości od 1 do 3 protokołów leczenia. Pacjenci w niej uwzględnieni charakteryzowali się odpowiednią czynnością szpiku kostnego, nerek i wątroby oraz właściwą sprawnością zdefiniowaną jako ECOG 0-2, a ich czas przeżycia musiał wynosić co najmniej 3 miesiące. W badaniu wykazano, że w najdłuższym okresie obserwacji w grupie KRd

w porównaniu do Rd mediana PFS była znamienne, blisko o 10 miesięcy dłuższa, a 5-letnie PFS wynosiło odpowiednio 25,6% vs 17,3%. Schemat KRd wpływał także korzystnie na ryzyko zgonu, które było o około 20% mniejsze niż w grupie kontrolnej. Obserwowane efekty w populacji głównej, znalazły swoje potwierdzenie także w przeprowadzanych analizach w podgrupach. Terapia KRd zwiększała też znamienne częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie – w szczególności prawdopodobieństwo osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) było wyższe o około 30% wśród pacjentów otrzymujących KRd w porównaniu do chorych otrzymujących Rd. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła około 29 miesięcy. Ponadto wykazano przy tym, że jakość życia związana ze zdrowiem poprawiła się znamienne w grupie KRd w porównaniu do grupy kontrolnej, a w ostatnim cyklu leczenia szansa uzyskania minimalnej klinicznie istotnej różnicy (≥ 5 pkt.) w ocenie EORTC QLQ-C30 była istotnie, ponad 2 razy większa w grupie KRd. Podobnie było także dla różnicy wynoszącej 15 pkt. lub więcej. W trakcie leczenia karfilzomibem obserwowano działania niepożądane, w tym ciężkie i część AEs występowała znamienne częściej podczas leczenia KRd (np. biegunki, kaszlu, gorączki, nudności czy hipokaliemii), jednak badacze określili, że stosunek korzyści-ryzyka jest akceptowalny dla pacjenta.

Zaimplementowana w medycznych bazach danych strategia wyszukiwania pozwoliła również na identyfikację 14 prób przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej terapii, obserwowane w badaniu *ASPIRE*. Ogółem mediana PFS u chorych stosujących KRd wynosiła około 9-24 miesięcy bądź nie została jeszcze osiągnięta. Przeżycie bez progresji choroby w okresie od roku do dwóch miesięcy się w zakresie 41-68%. Nieco dłuższa była uzyskiwana mediana OS, która wynosiła od około 22 do 33 miesięcy bądź nie została jeszcze osiągnięta. 1-roczone OS wyniosło 81% i 72,6% w dwóch próbach prezentujących tę informację, a 2-letnie 70%. Wysoki był też odsetek chorych osiągających ORR, który mieścił się w przedziale 61-85%, natomiast korzyść kliniczną osiągnęło około 77-81% chorych. Progresję choroby stwierdzono u mniej niż 20% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi, zaprezentowana tylko w jednej próbie, wynosiła 13 miesięcy, a więc była krótsza niż odnotowana we włączonym badaniu z randomizacją, jednak zauważyć trzeba, liczebność tego badania RWE była 3-krotnie mniejsza, a mediana okresu obserwacji blisko 2-krotnie krótsza niż w próbie *ASPIRE*. Ponadto w jednej z analizowanych prób dotyczącej rzeczywistej praktyki klinicznej odnotowano, że u chorych, u których terapia KRd stanowiła leczenie pomostowe z ASCT mediana PFS nie została osiągnięta, a 2-letnie PFS wynosiło 100%. Biorąc pod uwagę chorych bez takiego przeszczepienia, gdzie mediana PFS wyniosła 12 miesięcy, wykazano istotną różnicę w tym zakresie. Wnioski te potwierdza także inne badanie, gdzie mediana PFS w podgrupie leczonych tylko KRd wyniosła 12 miesięcy, a w grupie terapii KRd, po której chorzy mieli wykonane HSCT nie została osiągnięta ($p = 0,004$).

W próbie tej nie stwierdzono istotnych różnic między tymi grupami w ocenie OS. Ponieważ mediana liczby wcześniejszych linii leczenia mieściła się ogółem w analizowanych badaniach RWE w zakresie 1-11, a ≥ 4 linie wcześniejszych terapii stosowało około 12-28% pacjentów, można założyć, że obserwowane w części z nich rezultaty mają charakter konserwatywny, gdyż po części dotyczą populacji o gorszym rokowaniu (niepowodzenie większej liczby wcześniejszych terapii niż 3) niż ta, które będzie uwzględniana dla terapii KRd w ramach wnioskowanego PL (liczba wcześniejszych linii leczenia w zakresie 1-3).

Trzy badania RWE umożliwiły bezpośrednie porównanie terapii KRd z kolejnym komparatorem wybranym dla niniejszej analizy, czyli Kd, jednak trzeba mieć na uwadze, że są to próby o małej liczebności pacjentów (50 w badaniu *Kawaji-Kanayama 2022*, 157 w próbie *Onda 2022* i 106 w badaniu *Steinmetz 2020*) i bez dopasowywania porównywanych kohort. W pierwszej z nich dowiedziono, że ryzyko wystąpienia progresji nie różni się znamienne między KRd vs Kd, natomiast ryzyko zgonu jest istotnie, o 77% mniejsze podczas leczenia KRd. Na podstawie badań *Kawaji-Kanayama 2022* i *Onda 2022* nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości uzyskiwania poszczególnych rodzajów odpowiedzi między wyróżnionymi grupami. Odmiennie, w trzeciej wspomnianej wyżej próbie wykazano, że podczas terapii KRd w odniesieniu do Kd prawdopodobieństwo osiągnięcia VGPR jest istotnie większe, a PR znamienne mniejsze.

Przeprowadzone wyszukiwanie ujawniło, że nie ma możliwości bezpośredniego porównania KRd z innymi komparatorami przyjętymi w analizie niż Rd i Kd, czyli DVd, Pd i PVd. Jednocześnie w literaturze znaleziono przegląd systematyczny *Cope 2020*, którego celem było odnalezienie opracowań zestawiających różnego rodzaju pośrednie porównania schematów leczenia RRMM, w przypadku których nie są dostępne dane z badań *head-to-head*. Wykazano w nim, że dane pochodzące z badań pierwotnych porównujących różne schematy leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego tworzą dwie odrębne sieci – jedna z nich jest skupiona wokół skojarzenie Rd i obejmuje poza nim 16 innych schematów leczenia, w tym KRd, a także 1 komparator niniejszej analizy, czyli Pd, natomiast centrum drugiej stanowi skojarzenie Vd, dla którego istnieją wyniki porównania z 7 schematami, w tym z DVd oraz Kd, które także są komparatorami niniejszej analizy. W jednym z odnalezionych w ramach aktualizacji opracowań uwzględniono dane dla PVd, ale wyniki prezentowano odnosząc do wspólnej referencji i prezentując wartość SUCRA. Autorzy pracy wskazali, że na tym etapie nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy schematami znajdującymi się w dwóch różnych sieciach, jednak próbowali odpowiedzieć na pytanie czy istnieje możliwość ich połączenia, wykorzystując analizy MAIC, badania obserwacyjne czy też założenie równoważności niektórych schematów leczenia, które

wykorzystano w poszczególnych odnalezionych opracowaniach. Zasadniczym problemem w wymienionych przypadkach jest brak wzięcia pod uwagę znaczących różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy populacjami pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytoowego, a jest to niezmiernie istotne, ponieważ to populacja bardzo heterogenna, gdzie znamionymi czynnikami prognostycznymi wpływającymi na skuteczność terapii są m.in. wiek pacjentów, ich stan sprawności (wyrażony np. w skali ECOG), choroby współistniejące, liczba wcześniej zastosowanych linii leczenia, oporność na leki i ryzyko cytogenetyczne, zaawansowanie kliniczne choroby, obecność choroby pozaszpikowej oraz ocena przeżycia bez progresji lub czasu do progresji, które nie zawsze były uwzględniane w analizach, często z powodu braku dostępności szczegółowych danych bądź nie uzasadniono ich wyboru. Pomimo to wskazać trzeba, że w jednym z odnalezionych opracowań wtórnych (*Maiese 2018*) wykazano, że KRd w porównaniu do Pd uzyskał istotnie lepsze wyniki w zakresie oceny PFS + TTP, jak i ORR (należy jednak pamiętać o ograniczeniach wynikających z heterogeniczności uwzględnionych badań). Przeprowadzona przez autorów niniejszego raportu aktualizacja wyszukiwania z opracowania *Cope 2020* umożliwiła odnalezienie nowych analiz, w których jednak stosowano podobne, jak wymienione wyżej, metody połączenia obu ramion sieci, nadal w większości przypadków bez odpowiedniej kontroli różnic charakterystyk wyjściowych między uwzględnionymi próbami z randomizacją czy bez randomizacji. W jednym z odnalezionych opracowań (*Schmitz 2018*) wykazano, że nie ma znamionnych różnic w ocenie PFS dla porównania KRd vs DVd i Kd, natomiast istnieją one dla zestawienia z Pd. Nadal nie odnaleziono danych dla zestawienia KRd vs PVd. Żadne z opracowań nie uwzględniało wciąż także porównań pośrednich po dopasowaniu populacji dla schematu KRd, dlatego prezentowane wyniki dotyczące KRd i obranych komparatorów należy uznać za dowody o słabej jakości. W kontekście zestawień KRd z Pd wskazać też trzeba, że opierało się ono o dane dla Pd pochodzące z badania *MM-003* o znacząco odmiennej charakterystyce populacji (mediana liczny linii wcześniejszego leczenia równa 5, pacjenci w większości z opornością na lenalidomid) niż w próbie *ASPIRE*, co ogranicza jego wiarygodność.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe ograniczenia i konieczność przyjmowania uproszczeń przy tworzeniu sieci klasycznych porównań pośrednich odstąpiono od prób przeprowadzania porównania pośredniego w ramach niniejszej analizy. Brak możliwości wiarygodnego i bezpośredniego porównania schematu KRd z wybranymi do niniejszej analizy komparatorami (zwłaszcza innymi terapiami trójlekowymi) wskazują także wyniki dostępnych analiz HTA, eksperci oraz dane literaturowe. W ramach oceny przeprowadzonej w 2020 r. eksperci NICE potwierdzili, że nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego schematów KRd i DVd (*NICE 2020*), natomiast w szkockich wytycznych podkreślono brak możliwości takiego porównania z KRd dla innych schematów trójlekowych (*SMC 2019*). Wykazano

również, że próby przeprowadzenia klasycznego porównania pośredniego różnych schematów czy nawet porównanie wyników badań po dopasowaniu populacji w ramach MAIC także są ograniczone przez zróżnicowane charakterystyki włączanych populacji chorych. Co więcej, z uwagi na fakt, że wyniki badań klinicznych dla części schematów pochodzą sprzed około 15 lat należy spodziewać się, że w związku ze znacznym postępowaniem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w ostatnich latach, różnice te będą ulegać dalszemu pogłębieniu (*Cope 2020, Davies 2022*).

Niemniej jednak otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego analizę MAIC dla schematu KRd i DVd, której wyniki zostały wykorzystane również we wspomnianym dokumencie opublikowanym przez NICE. Na podstawie danych z badań *ASPIRE* i *CASTOR* wykazano w niej, że w analizie PFS nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia dla populacji pacjentów, którzy otrzymywali terapię w II linii leczenia, natomiast analiza w populacji ogólnej wykazała istotne różnice w ocenie tego punktu końcowego na korzyść KRd. Podobnie było w zakresie oceny OS w populacji pacjentów, którzy otrzymywali terapię w II linii leczenia – KRd liczbowo zmniejszało ryzyko zgonu, ale wynik nie osiągnął progu znamienności statystycznej.

Jak już wskazano, wnioskowany program lekowy dla KRd stanowi rozszerzenie populacji docelowej pacjentów z RRMM, która może otrzymywać ten schemat w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego. Tym samym zwiększa się wiarygodność zewnętrzna wyników prezentowanego w niniejszej analizie badania *ASPIRE*. Dlatego, na podstawie danych z niego pochodzących oraz informacji z prób RWE i prezentowanych analiz MAIC, które wskazują, że schemat KRd istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji i zgonu wobec Rd, znamienne redukuje ryzyko zgonu w porównaniu do Kd, istotnie zwiększa odsetek uzyskiwanych poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do Rd i Kd (bądź nie wykazuje istotnych różnic w drugim przypadku), znamienne polepsza jakość życia względem Rd, a także nie wykazuje różnic w ocenie PFS i OS wobec DVd w ramach II linii leczenia, ale istotnie redukuje ryzyko progresji w tym zestawieniu interwencji w populacji ogólnej, można stwierdzić, że zapewnienie dostępu do niego jak najszerszemu gronu pacjentów z RRMM w ramach refundacji będzie oczekiwaną odpowiedzią na ich niezaspokojone potrzeby.

13 Ograniczenia

- W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono tylko 1 badanie z randomizacją (*ASPIRE*) oceniające schemat KRd w bezpośrednim porównaniu do Rd, który stanowi jeden z komparatorów przyjętych w analizie, ale próba ta była badaniem charakteryzującym się bardzo dobrą jakością metodologiczną i uwzględniała dużą liczbę pacjentów (tj. 396 w każdej z grup) oraz utratę tylko jednego pacjenta w grupie Rd; choć próba była prowadzona bez zaślepienia to część punktów końcowych, w tym PFS czy odpowiedź na leczenie była analizowana przez zaślepioną niezależną komisję, co zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników; zaznaczyć przy tym należy także, kryteria włączenia/wykluczenia zastosowane w tym badaniu są w dużej mierze tożsame z wnioskowanym programem lekowym, co wskazuje na wysoką wiarygodność zewnętrzną próby RCT włączonej do niniejszej analizy;
- Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia kryteriów refundacyjnych dla schematu KRd i objęcia możliwością leczenia całej populacji rejestracyjnej, ze względu na brak możliwości wyróżnienia wyników dla specyficznej populacji obecnie objętej refundacją, a zatem także wyłącznie nowej poszerzającej populacji refundacyjnej przedstawiono wyniki łącznej populacji badania *ASPIRE*, która jest spójna z łączną nową populacją refundacyjną (z wyjątkiem uszczegółowień definicji poszczególnych kryteriów włączenia, np. linii leczenia);
- W ramach wyszukiwania odnaleziono także 14 badań rzeczywistej praktyki klinicznej, które w dużej mierze potwierdzają obserwacje odnośnie schematu KRd poczynione we wspomnianym wyżej badaniu RCT; w tej grupie znajdują się też trzy badania, które jako jedyne dane literaturowe dostarczają informacji o bezpośrednim porównaniu KRd z kolejnym komparatorem obranym w niniejszej analizie, czyli Kd; wskazać przy tym należy, że część badań RWE jest prowadzona w małej populacji chorych, dlatego ich wyniki powinny być traktowane z ostrożnością; dodatkowo opis interwencji w kilku badaniach bez randomizacji jest bardzo szczegółowy, ale z uwagi na fakt, że są to próby rzeczywistej praktyki klinicznej, założyć można, że dawkowanie było zgodne z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- W ramach wnioskowanego programu lekowego KRd ma być podawany u chorych z RRMM w ramach II-IV linii leczenia; jest to zgodne z kryteriami przyjętymi we włączonym badaniu RCT *ASPIRE*, ale dane z charakterystyk wyjściowych analizowanej badań RWE, wskazują, że KRd mogło w nich być otrzymywane także w dalszych liniach terapii (mediana liczby wcześniejszych linii leczenia mieściła się dla nich w zakresie 1-11, a ≥ 4 linie wcześniejszych terapii stosowało

około 12-28% pacjentów) – stąd można założyć, że obserwowane w nich rezultaty mają charakter konserwatywny, gdyż po części dotyczą populacji o gorszym rokowaniu (niepowodzenie większej liczby wcześniejszych terapii niż 3) niż ta, które będzie uwzględniana w ramach wnioskowanego PL;

- Brak jest badań porównujących bezpośrednio większość wskazanych schematów z schematem KRd, na co wskazują wyniki dostępnych analiz HTA np. analizy NICE. W ramach oceny przeprowadzonej w 2020 r. eksperci NICE potwierdzili, że nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego schematów KRd i DVd, dla których podstawowe wyniki pochodzą z prób RCT ASPIRE (KRd vs Rd) i CASTOR (DVd vs Vd) (*NICE Kyprolis 2020a*). Również podejmowane przez innych badaczy próby przeprowadzenia klasycznego porównania pośredniego różnych schematów lub porównanie wyników badań po dopasowaniu populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC), pomimo generalnie dobrej jakości włączanych do nich prób RCT, w dużej mierze ograniczone są poprzez zróżnicowane badań i charakterystyki włączanych populacji chorych (*Cope 2020, Davies 2022*). Dodatkowo, z uwagi na fakt, że wyniki badań klinicznych dla części schematów pochodzą sprzed około 15 lat należy spodziewać się, w związku ze znacznym postępem w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w ostatnich latach, różnice te będą ulegać dalszemu pogłębieniu (*Davies 2022*). Dane na temat porównania KRd z DVd, które stanowi następny komparator niniejszej analizy, pochodzą z materiałów dostarczonych przed Podmiot Odpowiedzialny, ale zostały też przytoczone następnie w dokumencie opublikowanym przez NICE, przedstawiającym ocenę schematu KRd (*NICE 2020*);

[Redacted text block]

-
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Przeprowadzone wyszukiwanie systematyczne dowiodło, że brak jest bezpośredniego porównania schematu KRd z innymi komparatorami przyjętymi w niniejszej analizie niż Rd (w ramach wiarygodnego badania RCT) i Kd (szczątkowe dane z badań RWE na podstawie obserwacji niezależnych, niedopasowanych kohort); dlatego podjęto rozważenie wykonania porównania pośredniego w ramach metaanalizy sieciowej z pozostałymi komparatorami, czyli DVd, Pd i PVd. Przeprowadzona dyskusja opisana w Rozdziale 5. dowiodła, że nie są możliwe nieobciążone porównania pośrednie KRd z przyjętymi komparatorami, które zapewniłyby wiarygodną i odpowiednią kontrolę różnic wyjściowych charakterystyk i metodyki między uwzględnionymi próbami z randomizacją czy bez randomizacji w ramach tworzonych sieci porównania pośredniego, co spowodowało, że odstąpiono od tworzenia porównania sieciowego przy konieczności przyjmowania równych założeń i uproszczeń wiążących się z istotnymi ograniczeniami, a skupiono się na zaprezentowaniu wyników bardziej wiarygodnych i dostępnych analiz MAIC, jak dokument prezentujący zestawienie KRd vs DVd..

14 Wnioski

Szpiczak plazmocytowy stanowi najczęstszy nowotwór wywodzący się z komórek plazmatycznych, do którego głównych objawów należą osłabienie, zmęczenie i ból. Nasilające się dolegliwości wpływają na coraz większe ograniczenie sprawności i codziennej aktywności chorych, a także jakości snu, co prowadzi do obniżenia jakości życia. Kolejnym czynnikiem ją pogarszającym jest także niepewność związana z chorobą nowotworową, a także jej charakter nawrotowy i coraz krótszy czas trwania odpowiedzi w kolejnych liniach leczenia. Szpiczak wciąż pozostaje u większości chorych nowotworem nieuleczalnym, a odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów mogą być nowe leki, zwłaszcza schematy trójlekowe, dzięki którym są oni w stanie osiągnąć silne i trwałe odpowiedzi. Jednym z nich jest analizowane skojarzenie KRd, które jest już obecnie refundowane, jednak u węższego grona pacjentów niż wynika to ze wskazań rejestracyjnych.

W ramach wiarygodnego badania RCT wykazano, że terapia KRd w porównaniu do Rd znamienne wydłuża medianę PFS i OS, a także istotnie zwiększa częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie. Co ważne, także jakość życia związana ze zdrowiem poprawia się znamienne w grupie KRd w porównaniu do grupy kontrolnej. Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że stosunek korzyści-ryzyko jest akceptowalny dla pacjentów. Wnioski dotyczące schematu KRd z badania klinicznego z randomizacją znalazły swoje potwierdzenie również w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej, co zwiększa wiarygodność prezentowanych dowodów naukowych. Możliwość przeprowadzenia porównania sieciowego z pozostałymi zdefiniowanymi komparatorami jest obciążona znaczącymi ograniczeniami, ale dostępne wyniki analiz NMA potwierdzały obserwacje z badań RWE dla porównania KRd vs Kd i analizy MAIC dla oceny vs DVd.

W świetle wszystkich dostępnych dowodów, poszerzenie populacji refundacyjnej KRd, wydaje się być zasadne, gdyż jest to schemat terapii skuteczniejszy w porównaniu do najczęściej stosowanego schematu Rd, a także względem schematu Kd oraz co najmniej porównywalny z także obecnie wykorzystywanym schematem DVd i stanowi oczekiwaną odpowiedź na niezaspokojone potrzeby polskich pacjentów z RRMM.

15 Załączniki

15.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2022).

Tabela 58. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie <u>nie/nie</u> /brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie <u>nie/nie</u> /brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.) 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.) 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

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

Tabela 60. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	–
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		–
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 61. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 62. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 63. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 64. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

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

15.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

15.1.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 66. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

15.1.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 67. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 68. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

15.1.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku niewłączenie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 69. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB włączono

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.2 Ocena badania *ASPIRE* przy użyciu narzędzia RoB2

Tabela 70. Ocena badania *ASPIRE* przy użyciu narzędzia RoB2, punkt końcowy: przeżycie całkowite.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>ASPIRE</i>
Oceniane porównanie		KRd vs Rd
Oceniany punkt końcowy		OS
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	HR = 0,79 (95% CI: 0,67; 0,95), p = 0,0045	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Do randomizacji użyto metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na poziom $\beta 2$ mikroglobuliny (< vs ≥ 2.5 mg/L), wcześniejsze stosowanie bortezomibu (nie vs tak) i wcześniejsze stosowanie lenalidomidu (nie vs tak).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjentów przydzielano do grup przy użyciu interaktywnego systemu głosowego (<i>Interactive Voice Recognition System</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie stosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie stosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Odpowiednio 4 i 7 pacjentów z grup KRd i Rd (liczących po 396 chorych każda) nie otrzymało zaplanowanej interwencji, odpowiednio 2 i 1 chorych zakończyło jej stosowanie z powodu naruszenia protokołu badania, a odpowiednio 10 i 12 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Odpowiednio 61 i 35 pacjentów z grup KRd i Rd zakończyło stosowanie interwencji z "innymi powodów", jednak nie podano dalszych szczegółów (powody były inne niż brak zgody na dalszy udział w badaniu czy nieprzestrzeganie protokołu badania).
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Zastosowano analizę ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tylko 1 osoba z grupy Rd została utracona z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Nie stosuje się różnych metod pomiaru punktu końcowego OS.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Nie stosuje się różnych metod pomiaru punktu końcowego OS.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie stosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 71. Ocena badania *ASPIRE* przy użyciu narzędzia ROB2, punkty końcowe: przeżycie bez progresji choroby, odpowiedź kliniczna.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		ASPIRE
Oceniane porównanie		KRd vs Rd
Oceniany punkt końcowy		PFS, odpowiedź kliniczna
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		(PFS) HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,83), p = 0,0001 (Odpowiedź kliniczna) RB = 1,31 (1,21; 1,41), p < 0,0001
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokołów badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Do randomizacji użyto metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na poziom $\beta 2$ mikroglobuliny (< vs ≥ 2.5 mg/L), wcześniejsze stosowanie bortezomibu (nie vs tak) i wcześniejsze stosowanie lenalidomidu (nie vs tak).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjentów przydzielano do grup przy użyciu interaktywnego systemu głosowego (<i>Interactive Voice Recognition System</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie stosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie stosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Odpowiednio 4 i 7 pacjentów z grup KRd i Rd (liczących po 396 chorych każda) nie otrzymało zaplanowanej interwencji, odpowiednio 2 i 1 chorych zakończyło jej stosowanie z powodu naruszenia protokołu badania, a odpowiednio 10 i 12 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Odpowiednio 61 i 35 pacjentów z grup KRd i Rd zakończyło stosowanie interwencji z "innych powodów", jednak nie podano dalszych szczegółów (powody były inne niż brak zgody na dalszy udział w badaniu czy nieprzestrzeganie protokołu badania).
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
wpłynąć na wynik?		
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Zastosowano analizę ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tylko 1 osoba z grupy Rd została utracona z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria IMWG/EBMT.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie stosowano zaślepienia (ocena przez Badacza)
	Nie	Progresja choroby oraz odpowiedź kliniczna były oceniane przez zaślepioną komisję (ocena przez zaślepioną komisję).
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Stosowane kryteria zawierały elementy oceny pacjenta w badaniu fizykalnym.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	Kryteria oceny odpowiedzi klinicznej lub progresji choroby opierały się głównie na obiektywnych badaniach krwi i moczu. Subiektywnym pomiarem jest zmiana rozmiaru/pojawienie się guzów <i>plasmocytoma</i> w tkankach miękkich, mierzone w badaniu fizykalnym, jednak mało prawdopodobne jest, by powszechnie nie były stosowane w tym celu także badania obrazowe.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących	Tak	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Średnie (ocena przez Badacza)		
Niskie (ocena przez zaślepioną komisję)		

Tabela 72. Ocena badania *ASPIRE* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: jakość życia.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		ASPIRE
Oceniane porównanie		KRd vs Rd
Oceniany punkt końcowy		Jakość życia
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	MD = 2,34 (95% CI: 2,09; 6,37), p < 0,001	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Do randomizacji użyto metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na poziom $\beta 2$ mikroglobuliny (< vs ≥ 2.5 mg/L), wcześniejsze stosowanie bortezomibu (nie vs tak) i wcześniejsze stosowanie lenalidomidu (nie vs tak).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjentów przydzielano do grup przy użyciu interaktywnego systemu głosowego (<i>Interactive Voice Recognition System</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie stosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie stosowano zaślepienia.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Odpowiednio 4 i 7 pacjentów z grup KRd i Rd (liczących po 396 chorych każda) nie otrzymało zaplanowanej interwencji, odpowiednio 2 i 1 chorych zakończyło jej stosowanie z powodu naruszenia protokołu badania, a odpowiednio 10 i 12 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Odpowiednio 61 i 35 pacjentów z grup KRd i Rd zakończyło stosowanie interwencji z "innych powodów", jednak nie podano dalszych szczegółów (powody były inne niż brak zgody na dalszy udział w badaniu czy nieprzestrzeganie protokołu badania).
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Zastosowano analizę ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Dane z 18 cyklu leczenia były dostępne dla odpowiednio 86,6% i 79,6% oczekiwanej liczby pacjentów z grup KRd i Rd.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie zaprezentowano stosownej analizy.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Tak	Brak danych mógł zależeć od gorszej jakości życia pacjenta.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	W publikacji opisano, że brakujące dane były skorelowane z gorszymi wynikami pomiarów wyjściowych oraz pomiarów z poprzedniego cyklu terapii.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane skale QLQ-C30 i QLQ-MY20.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie stosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Jakość życia podlegała subiektywnej ocenie pacjenta.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o stosowanej interwencji mogła prawdopodobnie wpływać na ocenę pacjenta.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Wysokie		

Tabela 73. Ocena badania *ASPIRE* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: bezpieczeństwo.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	ASPIRE	
Oceniane porównanie	KRd vs Rd	
Oceniany punkt końcowy	Bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	98,0% vs 97,9%	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Do randomizacji użyto metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na poziom β_2 mikroglobuliny ($< vs \geq 2.5$ mg/L), wcześniejsze stosowanie bortezomibu (nie vs tak) i wcześniejsze stosowanie lenalidomidu (nie vs tak).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjentów przydzielano do grup przy użyciu interaktywnego systemu głosowego (<i>Interactive Voice Recognition System</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie stosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie stosowano zaślepienia.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Odpowiednio 4 i 7 pacjentów z grup KRd i Rd (liczących po 396 chorych każda) nie otrzymało zaplanowanej interwencji, odpowiednio 2 i 1 chorych zakończyło jej stosowanie z powodu naruszenia protokołu badania, a odpowiednio 10 i 12 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Odpowiednio 61 i 35 pacjentów z grup KRd i Rd zakończyło stosowanie interwencji z "innych powodów", jednak nie podano dalszych szczegółów (powody były inne niż brak zgody na dalszy udział w badaniu czy nieprzestrzeganie protokołu badania).
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Zastosowano analizę MITT (uwzględniającą odpowiednio 392/396 i 389/396 pacjentów z grup KRd i Rd.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tylko 1 osoba z grupy Rd została utracona z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Oceniano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie stosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Część zdarzeń niepożądanych (np. zmęczenie) była oceniana subiektywnie przez pacjentów.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	Jest mało prawdopodobne, by wiedza o stosowanej interwencji znacząco wpływała na wynik pomiaru.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Średnie		

15.3 Wyniki analiz w podgrupach z badania *ASPIRE*

15.3.1 PFS

15.3.1.1 Analiza w podgrupach (*Stewart 2015*)

W ramach oceny PFS w badaniu *ASPIRE* przeprowadzono również analizę PFS w wybranych podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk pacjentów. Wyniki tej analizy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 74. Przeżycie bez progresji choroby – analiza w podgrupach, publikacja główna; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE* (*Stewart 2015*).

Podgrupa	Liczba pacjentów w podgrupie, N		HR (95% CI)
	KRd	Rd	
Płeć			
kobiety	181	164	0,68 (0,51; 0,92)
mężczyźni	215	232	0,74 (0,58; 0,95)
Wiek			
18-64 lat	211	188	0,60 (0,46; 0,79)
≥ 65 lat	185	208	0,85 (0,65; 1,11)
Wyjściowe ryzyko cytogenetyczne[^]			
wysokie ^{&}	48	52	0,70 (0,43; 1,16)
standardowe	147	170	0,66 (0,48; 0,90)
Stężenie β₂-mikroglobuliny			
< 2,5 mg/l	68	71	0,60 (0,36; 1,02)
≥ 2,5 mg/l	324	319	0,71 (0,58; 0,87)
Region geograficzny			
Europa	302	288	0,70 (0,56; 0,86)
Ameryka Północna	84	87	0,88 (0,57; 1,37)
Obecność neuropatii obwodowej wyjściowo			
Nie	252	259	0,61 (0,48; 0,77)
Tak	144	137	0,95 (0,69; 1,30)
Wcześniejsza terapia bortezomibem			
Nie	135	136	0,73 (0,52; 1,02)
Tak	261	260	0,70 (0,56; 0,88)
Wcześniejsza terapia lenalidomidem			
Nie	317	318	0,69 (0,55; 0,85)

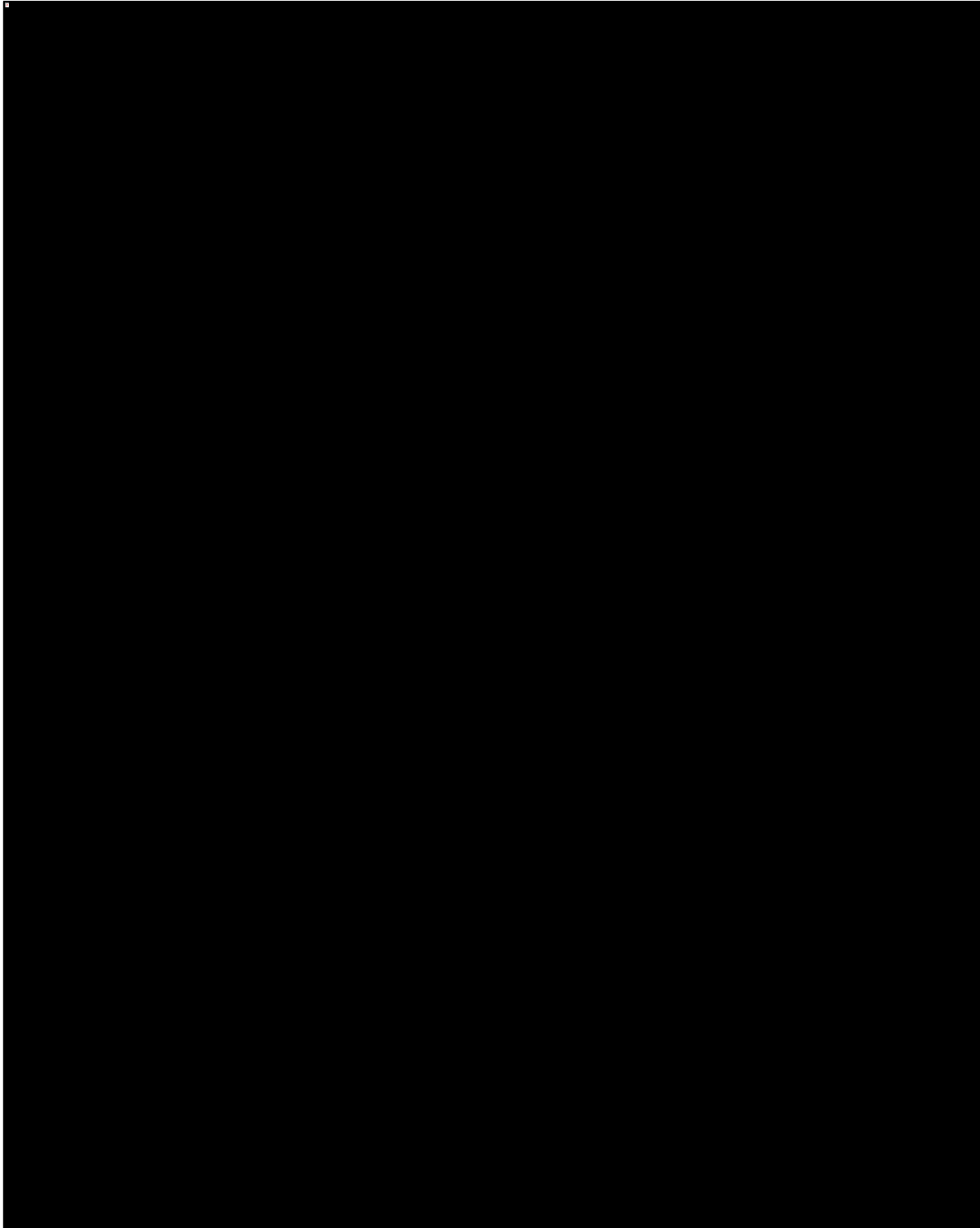
Podgrupa	Liczba pacjentów w podgrupie, N		HR (95% CI)
	KRd	Rd	
Tak	79	78	0,80 (0,52; 1,22)
Brak odpowiedzi na bortezomib podczas dowolnej wcześniejszej linii terapii			
Nie	336	338	0,70 (0,57; 0,86)
Tak	60	58	0,80 (0,49; 1,30)
Oporność na leki immunomodulujące podczas dowolnej wcześniejszej linii terapii			
Nie	311	308	0,72 (0,58; 0,90)
Tak	85	88	0,64 (0,44; 0,91)
Brak odpowiedzi na bortezomib i oporność na leki immunomodulujące podczas dowolnej wcześniejszej linii terapii			
Nie	372	369	0,70 (0,57; 0,85)
Tak	24	27	0,89 (0,45; 1,77)

* w odniesieniu do liczebności populacji ITT; obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, analiza w podgrupach przeprowadzona w ramach badania ASPIRE potwierdziła wyniki głównej analizy – w każdej z ocenianych podgrup kierunek efektu spójnie wskazywał na zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w danym czasie po zastosowaniu terapii KRd, w porównaniu do terapii Rd; dodatkowo, w większości ocenianych podgrup efekt był znamieny statystycznie.

Wyniki analizy w podgrupach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 16. Przeżycie bez progresji choroby - analiza w podgrupach, publikacja główna; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE* (Stewart 2015).



Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

15.3.1.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę, rodzaj oraz występowanie oporności na wcześniej stosowane terapie (*Dimopoulos 2017b*)

Szczegółowe informacje odnośnie oceny PFS wśród pacjentów wyróżnionych na podgrupy ze względu na liczbę oraz rodzaj stosowanej wcześniej terapii (oraz ze względu na oporność na wcześniejsze leczenie) przedstawiono w publikacji *Dimopoulos 2017b*. Wyniki tej dodatkowej analizy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 75. Przeżycie bez progresji choroby – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę wcześniej stosowanych terapii; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Dimopoulos 2017b)*.

Oceniana podgrupa	Mediana (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI), p (test jednostronny)
	Liczba zdarzeń (%)		
	KRd	Rd	
1 wcześniejsza linia terapii, N = 184 vs N = 157	29,6 (95% CI: 23,2; 33,5) 91 (49,5%)	17,6 (95% CI: 15,0; 22,2) 88 (56,1%)	0,713 (0,532, 0,957) p = 0,0118
≥ 2 wcześniejsze linie terapii, N = 212 vs N = 239	25,8 (95% CI: 22,2; 31,0) 116 (54,7%)	16,7 (95% CI: 13,9; 22,0) 136 (56,9%)	0,720 (0,561; 0,932) p = 0,0046
Wcześniejsza terapia bortezomibem, N = 261 vs N = 260	24,4 (95% CI: 21,9; 29,6) 143 (54,8%)	16,6 (95% CI: 12,5; 20,9) 152 (58,5%)	0,699 (0,556, 0,879) p = 0,0010
Brak wcześniejszej terapii bortezomibem, N = 135 vs N = 136	30,3 (95% CI: 25,3; NO) 91 (49,5%)	18,2 (95% CI: 15,3 26,0) 88 (56,1%)	0,726 (0,518; 1,018) p = 0,0313
Wcześniejsza terapia talidomidem, N = 176 vs N = 171	29,6 (95% CI: 24,2; 32,6) 91 (51,7%)	14,9 (95% CI: 11,9; 19,4) 100 (58,5%)	0,587 (0,441, 0,781) p = 0,0001
Brak wcześniejszej terapii talidomidem, N = 220 vs N = 225	25,9 (95% CI: 20,6; 29,6) 116 (52,7%)	18,9 (95% CI: 16,1; 24,3) 124 (55,1%)	0,824 (0,639; 1,061) p = 0,0663
Wcześniejsza terapia lenalidomidem, N = 79 vs N = 78	19,4 (95% CI: 15,0; 31,0) 46 (58,2%)	13,9 (95% CI: 9,7; 27,9) 41 (52,6%)	0,796 (0,522, 1,215) p = 0,1452
Brak wcześniejszej terapii lenalidomidem, N = 317 vs N = 318	28,7 (95% CI: 24,9; 32,3) 161 (50,8%)	17,7 (95% CI: 15,8; 21,5) 183 (57,5%)	0,685 (0,554; 0,847) p = 0,0002
Pacjenci z chorobą oporną na bortezomib, N = 60 vs N = 58	22,3	19,4	0,799 (0,492; 1,297), p = 0,1810
Pacjenci z chorobą oporną na talidomidem, N = 61 vs N = 65	24,1	13,0	0,599 (0,390; 0,918), p = 0,0089
Pacjenci z chorobą oporną na lenalidomidem, N = 29 vs N = 28	11,3	9,0	0,571 (0,283; 1,149), p = 0,0555

NO – nie osiągnięto.

W analizowanych podgrupach chorych obserwowano podobny spójny efekt, co w całej analizowanej populacji – schemat leczenia KRd, w porównaniu do schematu Rd, zmniejszał ryzyko progresji choroby

lub zgonu w danym czasie, a w większości podgrup obserwowany efekt był znamieny statystycznie. Należy podkreślić schemat KRd wykazywał podobną, niemal identyczną skuteczność niezależnie od linii (HR = 0,713 [95% CI: 0,532, 0,957] w podgrupie po 1 linii wcześniejszej terapii oraz HR = 0,720 [95% CI: 0,561; 0,932] po ≥ 2 wcześniejszych liniach).

15.3.1.3 Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT) (Hari 2017)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dodatkowej oceny PFS, przedstawionej w publikacji Hari 2017, w której analizowano podgrupy wyróżnione na podstawie historii przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, oraz ryzyka nawrotu po takim leczeniu. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 76. Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT), z uwzględnieniem czasu występowania nawrotu choroby; KRd vs Rd; badanie ASPIRE (Hari 2017).

Podgrupa	KRd		Rd		HR (95% CI), p (test jednostronny)
	n/N (%)	mediana PFS (95% CI)	N	mediana PFS (95% CI)	
Pacjenci, u których zastosowano w przeszłości ASCT	115/217 (53,0%)	26,3 (23,1; 32,3)	127/229 (55,5%)	17,8 (14,5; 22,2)	0,678 (0,526; 0,873), p = 0,0012
Pacjenci z nawrotem po zastosowaniu ASCT w pierwszej linii terapii	45/88 (51,1%)	29,7 (21,3; 38,9)	43/78 (55,1%)	17,8 (12,9; 26,0)	0,700 (0,460; 1,066), p = 0,0471
▪ nawrót po < 12 miesiącach	13/19 (68,4%)	15,2 (5,1; 24,1)	15/19 (78,9%)	9,3 (3,9; 16,1)	0,751 (0,353; 1,5999), p = 0,2279
▪ nawrót po ≥ 12 miesiącach	32/69 (46,4%)	33,5 (25,9; 38,9)	28/59 (47,5%)	24,3 (15,0; NE)	0,718 (0,432; 1,195), p = 0,0996
Pacjenci, u których nie stosowano w przeszłości ASCT	92/179 (51,4%)	26,4 (20,5; 31,4)	97/167 (58,1%)	16,6 (13,9; 21,7)	0,760 (0,571; 1,011), p = 0,0294

NE – niemożliwe do oszacowania (z ang. *non estimable*).

Zarówno wśród chorych otrzymujących wcześniej ASCT, jak i u pacjentów nie otrzymujących wcześniej przeszczepu komórek macierzystych, obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu po zastosowaniu schematu KRd, względem schematu Rd, odpowiednio HR = 0,678 (95% CI: 0,526; 0,873), p = 0,0012 vs HR = 0,760 (95% CI: 0,571; 1,011), p = 0,0294. W szczególności, jest to istotne ze względu na przedmiotowy wniosek poszerzający kryteria właśnie o populację pacjentów nieprzeszczepionych, a dla których wyniki w zakresie ryzyka progresji lub zgonu wskazują na istotną korzyść schematu KRd względem obecnie najczęściej stosowanej terapii jaką jest schemat Rd.

W pozostałych wyróżnionych podgrupach obserwowano taki sam spójny efekt (zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu po zastosowaniu KRd), ale wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Dodatkowo, autorzy analizy przedstawili również informacje o częstości uzyskiwania rocznego oraz 2-letniego PFS w wybranych podgrupach chorych na podstawie statusu przeszczepu – dane te podsumowano w tabeli poniżej. Prawdopodobieństwo rocznego PFS wśród pacjentów, u których zastosowano w przeszłości ASCT wyniosło 79,2% w KRd vs 63,0% w Rd, natomiast 2-letniego PFS 56,0% vs 40,5%, odpowiednio. Wśród chorych, u których nie stosowano ASCT w przeszłości wartości te wyniosły odpowiednio: 73,8% vs 61,8% (PFS jednoroczny) i 53,4% vs 39,4% (PFS dwuletni.)

Tabela 77. 1-roczny i 2-letni PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT); KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Hari 2017)*.

Podgrupa	KRd		Rd	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
1-roczny PFS				
Pacjenci, u których zastosowano w przeszłości ASCT	217	79,2% (73,1%; 84,1%)	229	63,0% (55,9%; 69,2%)
Pacjenci z nawrotem po zastosowaniu ASCT w pierwszej linii terapii	88	78,9% (68,6%; 86,2%)	78	64,5% (52,0%; 74,5%)
Pacjenci, u których nie stosowano w przeszłości ASCT	179	73,8% (66,4%; 79,8%)	167	61,8% (53,6%; 69,0%)
2-letni PFS				
Pacjenci, u których zastosowano w przeszłości ASCT	217	56,0% (48,9%; 62,6%)	229	40,5% (33,3%; 47,5%)
Pacjenci z nawrotem po zastosowaniu ASCT w pierwszej linii terapii	88	57,6% (46,1%; 67,5%)	78	41,4% (29,3%; 53,1%)
Pacjenci, u których nie stosowano w przeszłości ASCT	179	53,4% (45,3%; 60,8%)	167	39,4% (31,5%; 47,2%)

15.3.1.4 Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne (*Avet-Loiseau 2016*)

W publikacji *Avet-Loiseau 2016* przedstawiono wyniki analizy PFS w podgrupach określonych przez status ryzyka cytogenetycznego ocenionego przy użyciu technologii FISH (hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ*), uwzględniająca również liczbę i rodzaj wcześniej stosowanych terapii oraz obecność określonych nieprawidłowości cytogenetycznych. Wyniki te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Przeżycie bez progresji choroby – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)*.

Oceniana podgrupa	Mediana (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI)
	Liczba zdarzeń (%)		
	KRd	Rd	
Wysokie ryzyko cytogenetyczne			
ogółem, N = 48 vs N = 52	23,1 (95% CI: 12,5; 24,2) 31 (64,6%)	13,9 (95% CI: 9,5; 16,7) 32 (61,5%)	0,703 (0,426; 1,160) p = 0,0829
Standardowe ryzyko cytogenetyczne			
ogółem, N = 147 vs N = 170	29,6 (95% CI: 24,1; NO) 68 (46,3%)	19,5 (95% CI: 14,8; 26,0) 94 (55,3%)	0,656 (0,480; 0,897) p = 0,0039
Nieznane ryzyko cytogenetyczne			
ogółem, N = 201 vs N = 174	28,4 (95% CI: 22,1; 32,3)	17,6 (95% CI: 14,0; 22,2)	0,74 (0,56; 0,98)

NO – nie osiągnięto.

Analiza w podgrupie chorych wyróżnionych ze względu na ryzyko cytogenetyczne wskazywała na podobny spójny efekt, co analiza w populacji ogólnej – obserwowano zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu w danym czasie po zastosowaniu schematu leczenia KRd względem schematu Rd w każdej z wyróżnionych podgrup, a wśród chorych ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym oraz chorych o nieznanym ryzyku cytogenetycznym (stosunkowo liczne podgrupy), obserwowany efekt był istotny statystycznie, odpowiednio HR = 0,656 (95% CI: 0,480; 0,897) oraz HR = 0,74 (95% CI: 0,56; 0,98).

15.3.1.5 Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek (*Dimopoulos 2017a*)

Analizę PFS z uwagi na wiek pacjentów przedstawiono w publikacji *Dimopoulos 2017a*. Wyniki tej analizy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Dimopoulos 2017a)*.

Podgrupa	KRd		Rd		HR (95% CI)
	n/N (%)	mediana PFS (95% CI)	N	mediana PFS (95% CI)	
Pacjenci w wieku < 70 lat	150/293 (51,2%)	28,6	160/281 (56,9%)	17,6	0,701 (0,561; 0,877)
Pacjenci w wieku ≥ 70 lat	57/103 (55,3%)	23,8	64/115 (55,7%)	16,0	0,753 (0,527; 1,077)
Pacjenci w wieku ≥ 75 lat	N = 43	30,3	N = 53	16,6	0,62 (0,36; 1,08)

W wyróżnionych podgrupach względem wieku obserwowano, zgodnie z wynikiem w populacji ogólnej, zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu w danym czasie po zastosowaniu schematu KRd w porównaniu do Rd, ale wynik istotny statystycznie obserwowano jedynie w najliczniejszej podgrupie – chorych w wieku < 70 lat: HR = 0,701 (95% CI: 0,561; 0,877).

15.3.1.6 Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na stan pacjenta – frailty index (Facon 2020)

W publikacji *Facon 2020* przedstawiono dodatkową analizę PFS – wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na stan pacjenta *frailty index* (ocenianego według wytycznych IMWG, *International Myeloma Working Group*) w badaniu *ASPIRE*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 80. Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na stan pacjenta *frailty index*; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE* (*Facon 2020*).

Oceniana podgrupa	Mediana (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI), p (test jednostronny)
	Liczba zdarzeń (%)		
	KRd	Rd	
<i>frailty index</i> : 0 (grupa <i>fit</i>)	31,4 56/115 (48,7%)	18,9 63/114 (55,3%)	0,701 (0,489; 1,006), p = 0,0264
<i>frailty index</i> : 1 (grupa <i>intermediate</i>)	29,6	18,5	0,70 (0,50; 0,96)
<i>frailty index</i> : ≥ 2 (grupa <i>frail</i>)	24,1 55/93 (59,1%)	15,9 60/103 (60,2%)	0,775 (0,539; 1,116), p = 0,0849

W analizowanych podgrupach odnotowano podobne wyniki, jak w całej analizowanej populacji badania – schemat KRd zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie w porównaniu do schematu Rd. W najliczniejszej podgrupie chorych o pośrednim statusie (wynik wskaźnika 1) odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami: HR = 0,70 (95% CI: 0,50; 0,96).

15.3.1.7 Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na czas do nawrotu choroby po ostatniej linii terapii (*Mateos 2018*)

Wyniki analizy PFS w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na czas do nawrotu choroby po ostatniej linii terapii przedstawiono w publikacji *Mateos 2018*. Pacjentów ze wczesnym nawrotem zdefiniowano jako chorych, u których nawrót choroby nastąpił w ciągu 1 roku od rozpoczęcia ostatniej linii terapii, natomiast pacjentów z późnym nawrotem definiowano, gdy nawrót następował > 1 roku od rozpoczęcia ostatniej linii terapii. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 81. PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na czas do nawrotu choroby po ostatniej linii terapii; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Mateos 2018)*.

Podgrupa	KRd		Rd		HR (95% CI), p (test jednostronny)
	n/N (%)	mediana PFS (95% CI)	n/N (%)	mediana PFS (95% CI)	
Pacjenci z nawrotem po ≤ 1 roku od rozpoczęcia ostatniej linii terapii	70/113 (61,9%)	21,4	64/104 (61,5%)	10,7	0,714 (0,508; 1,004), p = 0,0257
Pacjenci z nawrotem po > 1 roku od rozpoczęcia ostatniej linii terapii	130/263 (49,4%)	29,7	150/267 (56,2%)	18,2	0,675 (0,533; 0,854), p = 0,0005

W podgrupach chorych wyróżnionych względem czasu do nawrotu choroby obserwowano podobne spójne zależności, co w całej analizowanej populacji – schemat KRd zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu do schematu Rd. W przypadku mniej licznej podgrupy pacjentów ze wczesnym nawrotem obserwowane różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej, ale w podgrupie pacjentów z późnym nawrotem obserwowano znamienne różnice: HR = 0,675 (95% CI: 0,533; 0,854), p = 0,0005.

15.3.2 OS

15.3.2.1 Analiza w podgrupach (*Siegel 2018*)

W ramach końcowej oceny OS przeprowadzono również analizę tego punktu końcowego w podgrupach, wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów. Wyniki tej analizy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 82. Przeżycie całkowite – analiza końcowa w podgrupach; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Siegel 2018)*.

Podgrupa	KRd		Rd		HR (95% CI)
	N (%)	mediana OS [miesiące]	N (%)	mediana OS [miesiące]	
Podgrupy wyróżnione ze względu na otrzymywane w przeszłości leczenie					
Pacjenci, którzy otrzymywali w przeszłości jedną linię leczenia	184 (46,5%) ^s	47,3	157 (39,6%) ^s	35,9	0,81 (0,62; 1,06)
otrzymujący w przeszłości bortezomib	93	45,9	73	33,9	0,82 (0,56; 1,19)
nieotrzymujący w przeszłości bortezomibu	91	48,3	84	40,4	0,80 (0,55; 1,17)
Pacjenci, którzy otrzymywali w przeszłości ≥ 2 linie leczenia	212 (53,5%) ^s	48,8	239 (60,4%) ^s	42,3	0,79 (0,62; 0,99)

Podgrupa	KRd		Rd		HR (95% CI)
	N (%)	mediana OS [miesiące]	N (%)	mediana OS [miesiące]	
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych zastosowanym w I linii terapii	88 [^]	57,2	78 [^]	38,6	0,71 (0,48; 1,05)
Podgrupy wyróżnione ze względu na klasyfikację prognostyczną R-ISS					
R-ISS I	42 (10,6%*)	NO	46 (11,6%*)	58,0	0,49 (0,26; 0,92)
R-ISS II	194 (49,0%*)	45,4	195 (49,2%*)	41,2	0,86 (0,68; 1,10)
R-ISS III	37 (9,3%*)	23,3	47 (11,9%*)	18,8	1,05 (0,66; 1,68)
Podgrupy wyróżnione ze względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne					
Ryzyko wysokie	147 (37,1%*)	36,0	170 (42,9%*)	36,0	1,08 (0,67; 1,74)
Ryzyko standardowe	48 (12,1%*)	49,0	52 (13,1%*)	41,4	0,74 (0,56; 0,97)
Podgrupy wyróżnione ze względu na wiek					
< 75 lat	353 (89,1%)	bd.	343 (86,6%)	bd.	0,80 (0,66; 0,96)
≥ 75 lat	43 (10,9%)	bd.	53 (13,4%)	bd.	0,80 (0,50; 1,30)
Podgrupy wyróżnione ze względu na stan sprawności wg ECOG					
0-1	356 (89,9%)	bd.	361 (91,1%)	bd.	0,79 (0,66; 0,96)
2	40 (10,1%)	bd.	35 (8,8%)	bd.	0,69 (0,42; 1,13)
Podgrupy wyróżnione ze względu na klirens kreatyniny					
30- < 60 ml/min	79 (19,9%)	bd.	82 (20,7%)	bd.	0,72 (0,51; 1,02)
≥ 60 ml/min	316 (79,8%)	bd.	308 (77,8%)	bd.	0,81 (0,66; 0,99)
Podgrupy wyróżnione ze względu na skuteczność leczenia bortezomibem					
Pacjenci niereagujący na leczenie bortezomibem	60 (15,2%)	bd.	58 (14,6%)	bd.	0,73 (0,47; 1,13)

NO – nie osiągnięto;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^s liczebność podgrup na podstawie publikacji *Dimopoulos 201b*;

[@] liczebność podgrup na podstawie publikacji *Hari 2017*.

W większości ocenionych przypadków, analizy w podgrupach świadczyły o podobnym kierunku efektu, co w całej analizowanej populacji – odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu KRd, w porównaniu do Rd. Jedynie wśród pacjentów skasyfikowanych w stadium III skali R-ISS, oraz pacjentów

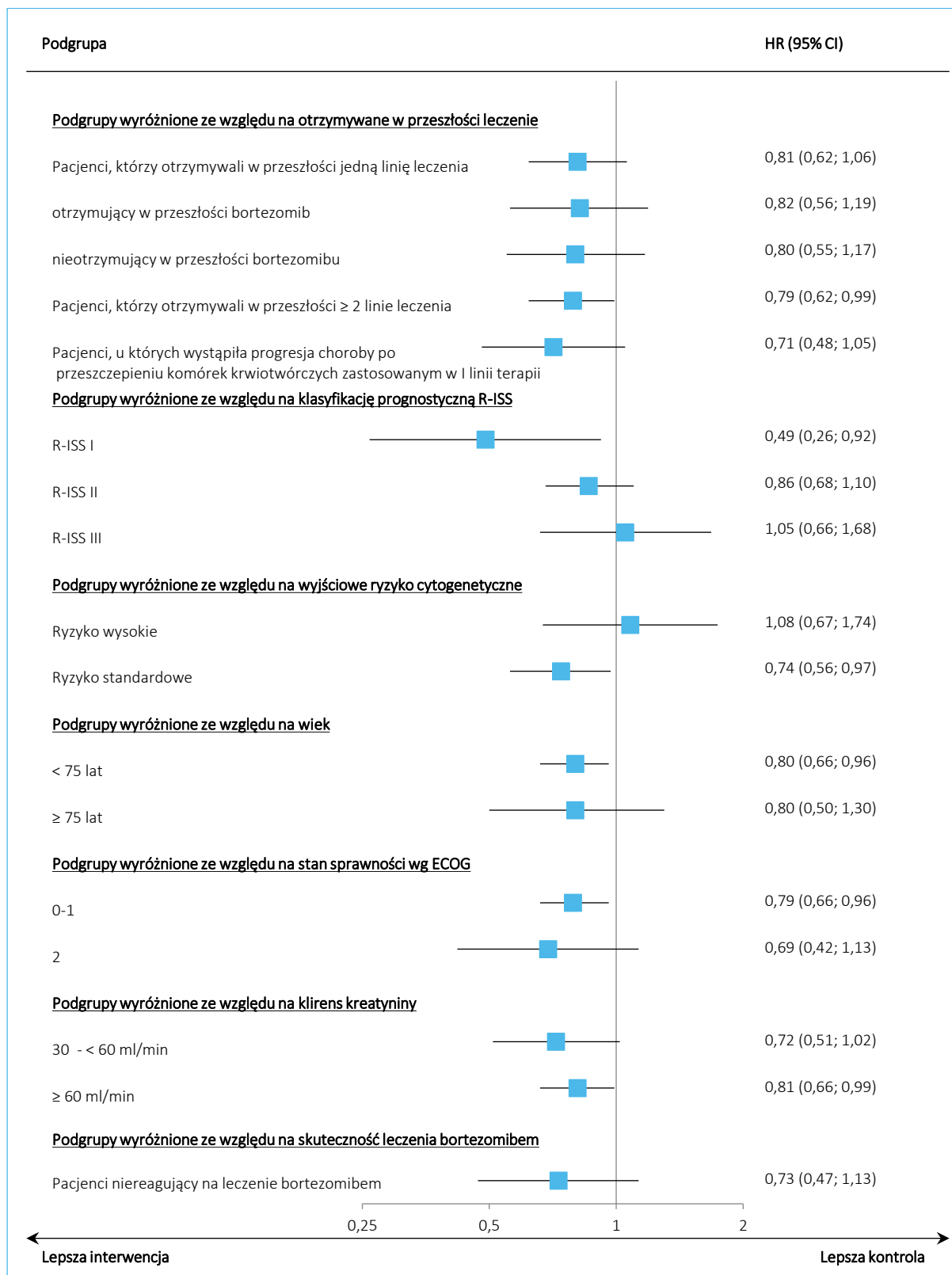
Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

z wysokim ryzykiem cytogenetycznym HR wynosił nieco ponad 1, co wskazywało na niewielkie liczbowe zwiększenie ryzyka po stronie KRd, jednak nie były to różnice istotne statystycznie.

Na wykresie poniżej podsumowano wynik oceny przeżycia całkowitego w wybranych podgrupach chorych.

Wykres 17. Przeżycie całkowite - analiza końcowa w podgrupach; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE* (Siegel 2018).



15.3.3 Ocena odpowiedzi klinicznej

15.3.3.1 Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę, rodzaj oraz występowanie oporności na wcześniej stosowane terapie (*Dimopoulos 2017b*)

Dodatkowe analizy odpowiedzi na leczenie w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem liczby wcześniejszej terapii odnaleziono w publikacji *Dimopoulos 2017b*. Wyniki tych analiz podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę wcześniejszych terapii; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Dimopoulos 2017b)*.

Porównanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
1 wcześniejsza linia terapii				
ORR	160/184 (87,0%, 95% CI: 81,2%; 91,5%)	110/157 (70,1%, 95% CI: 62,2%; 77,1%)	1,24 (1,10; 1,39) p = 0,0003 OR [^] = 2,85 (95% CI: 1,65; 4,93)	0,17 (0,08; 0,26) NNT= 6 (4; 13) p = 0,0001
Odpowiedź całkowita lub lepsza	62*/184 (33,7%)	11*/157 (7,0%)	4,81 (2,63; 8,81) p < 0,0001	0,27 (0,19; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	23/184 (12,5%)	5/157 (3,2%)	3,93 (1,53; 10,08) p = 0,0045	0,09 (0,04; 0,15) NNT = 11 (7; 27) p = 0,0009
Odpowiedź całkowita	39/184 (21,2%)	6/157 (3,8%)	5,55 (2,41; 12,75) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,24) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	78/184 (42,4%)	57/157 (36,3%)	1,17 (0,89; 1,52) p = 0,2553	0,06 (-0,04; 0,16) p = 0,2501
Odpowiedź częściowa	20/184 (10,9%)	42/157 (26,8%)	0,41 (0,25; 0,66) p = 0,0003	-0,16 (-0,24; -0,08) NNT = 7 (5; 14) p = 0,0002
≥ 2 wcześniejsze linie terapii				
ORR	185/212 (87,3%, 95% CI: 82,0%; 91,4%)	154/239 (64,4%, 95% CI: 58,0%; 70,5%)	1,35 (1,22; 1,51) p < 0,0001 OR [^] = 3,78 95% CI: 2,33; 6,13)	0,23 (0,15; 0,30) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita lub lepsza	64*/212 (30,2%)	26*/239 (10,9%)	2,78 (1,83; 4,21) p < 0,0001	0,19 (0,12; 0,27) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Porównanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	33/212 (15,6%)	12/239 (5,0%)	3,10 (1,64; 5,85) p = 0,0005	0,11 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 21) p = 0,0002
Odpowiedź całkowita	31/212 (14,6%)	14/239 (5,9%)	2,50 (1,37; 4,56) p = 0,0030	0,09 (0,03; 0,14) NNT = 12 (7; 32) p = 0,0022
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	73/212 (34,4%)	66/239 (27,6%)	1,25 (0,95; 1,64) p = 0,1182	0,07 (-0,02; 0,15) p = 0,1179
Odpowiedź częściowa	48/212 (22,6%)	62/239 (25,9%)	0,87 (0,63; 1,21) p = 0,4167	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4137

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ OR podane przez autorów publikacji.

Wyniki analiz w podgrupach wyróżnionych pod względem linii stosowanego leczenia były zgodne z wynikami obserwowanymi w całej analizowanej populacji – w szczególności, prawdopodobieństwo uzyskania ORR było istotnie wyższe po stronie terapii KRd, w porównaniu do terapii Rd, niezależnie czy pacjenci otrzymywali wcześniej tylko jedną linię leczenia, RB = 1,24 (95% CI: 1,10; 1,39), NNT = 6 (95% CI: 4; 13), p = 0,0003, czy przynajmniej 2 linie leczenia, RB = 1,35 (95% CI: 1,22; 1,51), p < 0,0001.

Autorzy publikacji *Dimopoulos 2017b* przedstawili również informacje o wyniku oceny odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów otrzymujących określony lek w ramach wcześniejszych schematów terapii – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 84. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej - analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj wcześniejszych terapii; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Dimopoulos 2017b)*.

Porównanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wcześniejsza terapia bortezomibem				
ORR	225/261 (86,2%; 95% CI: 81,4%; 90,1%)	165/260 (63,5%; 95% CI: 57,3%; 69,3%)	1,36 (1,22; 1,51) p < 0,0001 OR = 3,60 (95% CI: 2,33; 5,55)	0,23 (0,16; 0,30) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita lub lepsza	78/261 (29,9%)	25/260 (9,6%)	3,11 (2,05; 4,71) p < 0,0001	0,20 (0,14; 0,27) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	31/261 (11,9%)	12/260 (4,6%)	2,57 (1,35; 4,90) p = 0,0040	0,07 (0,03; 0,12) NNT = 14 (9; 39) p = 0,0024

Porównanie	KRd,	Rd,	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
Odpowiedź całkowita	47/261 (18,0%)	13/260 (5,0%)	3,60 (2,00; 6,50) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,18) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	97/261 (37,2%)	77/260 (29,6%)	1,25 (0,98; 1,60) p = 0,0692	0,08 (-0,01; 0,16) p = 0,0668
Odpowiedź częściowa	50/261 (19,2%)	63/260 (24,2%)	0,79 (0,57; 1,10) p = 0,1617	-0,05 (-0,12; 0,02) p = 0,1593
Brak wcześniejszej terapii bortezomibem				
ORR	120/135 (88,9%) 95% CI: 82,3%; 93,6%)	99/136 (72,8%; 95% CI: 64,5%; 80,1%)	1,22 (1,08; 1,38) p = 0,0010 OR = 2,99 (95% CI: 1,55; 5,76)	0,16 (0,07; 0,25) NNT = 7 (4; 15) p = 0,0006
Odpowiedź całkowita lub lepszą	48/135 (35,6%)	12/136 (8,8%)	4,03 (2,24; 7,24) p < 0,0001	0,27 (0,17; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	25/135 (18,5%)	5/136 (3,7%)	5,04 (1,99; 12,77) p = 0,0007	0,15 (0,08; 0,22) NNT = 7 (5; 14) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita	23/135 (17,0%)	7/136 (5,1%)	3,31 (1,47; 7,45) p = 0,0039	0,12 (0,05; 0,19) NNT = 9 (6; 23) p = 0,0015
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	54/135 (40,0%)	46/136 (33,8%)	1,18 (0,86; 1,62) p = 0,2935	0,06 (-0,05; 0,18) p = 0,2912
Odpowiedź częściowa	18/135 (13,3%)	41/136 (30,1%)	0,44 (0,27; 0,73) p = 0,0014	-0,17 (-0,26; -0,07) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0006
Wcześniejsza terapia talidomidem				
ORR	156/176 (88,6%; 95% CI: 83,0%; 92,9%)	104/171 (60,8%; 95% CI: 53,1%; 68,2%)	1,46 (1,28; 1,66) p < 0,0001 OR = 5,03 (95% CI: 2,88; 8,78)	0,28 (0,19; 0,37) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita lub lepszą	60/176 (34,1%)	16/171 (9,4%)	3,64 (2,19; 6,07) p < 0,0001	0,25 (0,16; 0,33) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	32/176 (18,2%)	8/171 (4,7%)	3,89 (1,84; 8,19) p = 0,0004	0,14 (0,07; 0,20) NNT = 8 (5; 15) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita	28/176 (15,9%)	8/171 (4,7%)	3,40 (1,60; 7,25) p = 0,0015	0,11 (0,05; 0,17) NNT = 9 (6; 21) p = 0,0004
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	63/176 (35,8%)	41/171 (24,0%)	1,49 (1,07; 2,08) p = 0,0181	0,12 (0,02; 0,21) NNT = 9 (5; 44) p = 0,0152

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Porównanie	KRd,	Rd,	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
Odpowiedź częściowa	33/176 (18,8%)	47/171 (27,5%)	0,68 (0,46; 1,01) p = 0,0560	-0,09 (-0,18; 0,00) p = 0,0526
Brak wcześniejszej terapii talidomidem				
ORR	189/220 (85,9%; 95% CI: 8,06%; 90,2%)	160/225 (71,1%; 95% CI: 64,7%; 76,9%)	1,21 (1,09; 1,33) p = 0,0002 OR = 2,48 (95% CI 1,54; 3,99)	0,15 (0,07; 0,22) NNT = 7 (5; 14) p = 0,0001
Odpowiedź całkowita lub lepsza	66/220 (30,0%)	21/225 (9,3%)	3,21 (2,04; 5,06) p < 0,0001	0,21 (0,14; 0,28) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	24/220 (10,9%)	9/225 (4,0%)	2,73 (1,30; 5,73) p = 0,0081	0,07 (0,02; 0,12) NNT = 15 (9; 49) p = 0,0052
Odpowiedź całkowita	42/220 (19,1%)	12/225 (5,3%)	3,58 (1,94; 6,61) p < 0,0001	0,14 (0,08; 0,20) NNT = 8 (6; 13) p < 0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	88/220 (40,0%)	82/225 (36,4%)	1,10 (0,87; 1,39) p = 0,4406	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,4400
Odpowiedź częściowa	35/220 (15,9%)	57/225 (25,3%)	0,63 (0,43; 0,92) p = 0,0158	-0,09 (-0,17; -0,02) NNT = 11 (6; 51) p = 0,0133
Wcześniejsza terapia lenalidomidem				
ORR	64/79 (81,0%; 95% CI: 70,6%; 89,0%)	39/78 (50,0%; 95% CI: 38,5%; 61,5%)	1,62 (1,27; 2,07) p = 0,0001 OR = 4,27 (95% CI: 2,08; 8,73)	0,31 (0,17; 0,45) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita lub lepsza	19/79 (24,1%)	4/78 (5,1%)	4,69 (1,67; 13,16) p = 0,0033	0,19 (0,08; 0,30) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0005
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	8/79 (10,1%)	3/78 (3,8%)	2,63 (0,73; 9,56) p = 0,1412	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1194
Odpowiedź całkowita	11/79 (13,9%)	1/78 (1,3%)	10,86 (1,44; 82,12) p = 0,0208	0,13 (0,05; 0,21) NNT = 8 (5; 22) p = 0,0020
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	25/79 (31,6%)	14/78 (17,9%)	1,76 (0,99; 3,13) p = 0,0531	0,14 (0,00; 0,27) NNT = 8 (4; 274) p = 0,0440
Odpowiedź częściowa	20/79 (25,3%)	21/78 (26,9%)	0,94 (0,56; 1,59) p = 0,8188	-0,02 (-0,15; 0,12) p = 0,8188
Brak wcześniejszej terapii lenalidomidem				
ORR	281/317 (88,6%; 95% CI: 84,6%; 91,9%)	225/318 (70,8%; 95% CI: 65,4%; 75,7%)	1,25 (1,16; 1,36) p < 0,0001 OR = 3,23 (95% CI: 2,11; 4,92)	0,18 (0,12; 0,24) NNT = 6 (5; 9) p < 0,0001

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Porównanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odpowiedź całkowita lub lepsza	107/317 (33,8%)	33/318 (10,4%)	3,25 (2,27; 4,65) p < 0,0001	0,23 (0,17; 0,30) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	48/317 (15,1%)	14/318 (4,4%)	3,44 (1,94; 6,11) p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,15) NNT = 10 (7; 17) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita	59/317 (18,6%)	19/318 (6,0%)	3,12 (1,90; 5,10) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,18) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	126/317 (39,7%)	109/318 (34,3%)	1,16 (0,95; 1,42) p = 0,1544	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1527
Odpowiedź częściowa	48/317 (15,1%)	83/318 (26,1%)	0,58 (0,42; 0,80) p = 0,0008	-0,11 (-0,17; -0,05) NNT = 10 (6; 22) p = 0,0006

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ OR podane przez autorów publikacji.

Schemat leczenia KRd, podobnie jak w całej analizowanej populacji zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w stosunku do schematu Rd, niezależnie od wcześniej stosowanego schematu leczenia – odnotowano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ORR w śród chorych otrzymujących wcześniej bortezomib, talidomid oraz lenalidomid, a wyniki były również istotne w podgrupach nie otrzymujących wcześniej takiego leczenia.

W tabeli poniżej podsumowano z kolei wyniki analizy ORR w podgrupach pacjentów wyróżnionych w podgrupach względem oporności na wcześniejsze leczenie bortezomibem, talidomidem oraz lenalidomidem, również przedstawione w publikacji *Dimopoulos 2017b*.

Tabela 85. Częstość uzyskiwania odpowiedzi klinicznej (ORR) - analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na występowanie oporności na wcześniej stosowane terapie; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Dimopoulos 2017b)*.

Podgrupa	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci z chorobą oporną na bortezomib	48/60 (80,0%)	35/58 (60,3%)	1,33 (1,04; 1,69) p = 0,0235 OR^^ = 2,63 (95% CI: 1,16; 5,99)	0,20 (0,04; 0,36) NNT = 6 (3; 29) p = 0,0171
Pacjenci z chorobą oporną na talidomid	53/61 (86,9%)	34/65 (52,3%)	1,66 (1,29; 2,14) p < 0,0001 OR^^ = 6,04 (95% CI: 2,48; 14,69)	0,35 (0,20; 0,49) NNT = 3 (3; 6) p < 0,0001

Podgrupa	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci z chorobą oporną na lenalidomid [^]	20/29 (69,0%)	7/28 (25,0%)	2,76 (1,39; 5,48) p = 0,0038 OR ^{^^} = 6,67 (95% CI: 2,09; 21,31)	0,44 (0,21; 0,67) NNT = 3 (2; 5) p = 0,0002

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] liczebność podgrupy na podstawie publikacji *Stewart 2015*;

^{^^} OR podane przez autorów publikacji.

Oporność na wcześniejsze stosowanie określonego leku nie różnicowała pacjentów pod względem odpowiedzi na terapię KRd: niezależnie od tego, na jaki lek pacjenci wykazywali oporność podczas wcześniejszych terapii, schemat KRd istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu ze schematem Rd.

15.3.3.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT) (*Hari 2017*)

Autorzy publikacji *Hari 2017* przedstawili z kolei wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w podgrupach pacjentów wyróżnionych pod względem historii przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT) – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 86. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT), z uwzględnieniem czasu występowania nawrotu choroby; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Hari 2017)*.

Punkt końcowy	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci, u których zastosowano w przeszłości ASCT				
ORR	196/217 (90,3%; 95% CI: 85,6%; 93,9%)	150/229 (65,5%; 95% CI: 59,0%; 71,6%)	1,38 (1,24; 1,53) p < 0,0001	0,25 (0,18; 0,32) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita lub lepsza	72/217 (33,2%)	25/229 (10,9%)	3,04 (2,01; 4,60) p < 0,0001	0,22 (0,15; 0,30) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Odpowiedź bardzo dobra lub lepsza	162/217 (74,7%)	96/229 (41,9%)	1,78 (1,50; 2,11) p < 0,0001	0,33 (0,24; 0,41) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Pacjenci z nawrotem po zastosowaniu ASCT w pierwszej linii terapii				
ORR	79/88 (89,8%; 95% CI: 81,5%; 95,2%)	54/78 (69,2%; 95% CI: 57,8%; 79,2%)	1,30 (1,10; 1,53) p = 0,0019	0,21 (0,09; 0,33) NNT = 5 (4; 12) p = 0,0008

Punkt końcowy	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odpowiedź całkowita lub lepsza	28/88 (31,8%)	8/78 (10,3%)	3,10 (1,50; 6,40) p = 0,0022	0,22 (0,10; 0,33) NNT = 5 (3; 11) p = 0,0004
Odpowiedź bardzo dobra lub lepsza	69/88 (78,4%)	37/78 (47,4%)	1,65 (1,28; 2,14) p = 0,0001	0,31 (0,17; 0,45) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Pacjenci z nawrotem po zastosowaniu ASCT w pierwszej linii terapii; nawrót po < 12 miesiącach				
ORR	15/19 (78,9%; 95% CI: 54,4%; 93,9%)	11/19 (57,9%; 95% CI: 33,5%; 79,7%)	1,36 (0,87; 2,13) p = 0,1751	0,21 (-0,08; 0,50) p = 0,1518
Odpowiedź całkowita lub lepsza	1/19 (5,3%)	0/19 (0,0%)	3,00 (0,13; 69,31) p = 0,4929	0,05 (-0,08; 0,19) p = 0,4421
Odpowiedź bardzo dobra lub lepsza	13/19 (68,4%)	7/19 (36,8%)	1,86 (0,96; 3,60) p = 0,0674	0,32 (0,01; 0,62) NNT = 4 (2; 69) p = 0,0399
Pacjenci z nawrotem po zastosowaniu ASCT w pierwszej linii terapii; nawrót po ≥ 12 miesiącach				
ORR	64/69 (92,8%; 95% CI: 83,9%; 97,6%)	43/59 (72,9%; 95% CI: 59,7%; 83,6%)	1,27 (1,07; 1,51) p = 0,0052	0,20 (0,07; 0,33) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0025
Odpowiedź całkowita lub lepsza	27/69 (39,1%)	8/59 (13,6%)	2,89 (1,42; 5,86) p = 0,0034	0,26 (0,11; 0,40) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0005
Odpowiedź bardzo dobra lub lepsza	56/69 (81,2%)	30/59 (50,8%)	1,60 (1,21; 2,10) p = 0,0009	0,30 (0,15; 0,46) NNT = 4 (3; 7) p = 0,0002
Pacjenci, u których nie stosowano w przeszłości ASCT				
ORR	149/179 (83,2%; 95% CI: 76,9%; 88,4%)	114/167 (68,3%; 95% CI: 60,6%; 75,2%)	1,22 (1,08; 1,38) p = 0,0015	0,15 (0,06; 0,24) NNT = 7 (5; 17) p = 0,0010
Odpowiedź całkowita lub lepsza	54/179 (30,2%)	12/167 (7,2%)	4,20 (2,33; 7,57) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Odpowiedź bardzo dobra lub lepsza	115/179 (64,2%)	64/167 (38,3%)	1,68 (1,34; 2,09) p < 0,0001	0,26 (0,16; 0,36) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001

W większości wyróżnionych podgrup, terapia KRd skutkowała zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, a także pozostałych kategorii odpowiedzi w stosunku do schematu Rd. Jedynie w mało licznej populacji pacjentów z nawrotem po wcześniejszym zastosowaniu ASCT w pierwszej linii leczenia, gdy nawrót ten następował w czasie krótszym niż rok, obserwowany wynik, choć korzystny liczbowo dla schematu KRd, nie osiągnął progu znamienności statystycznej.

15.3.3.1 Analiza w podgrupach wyróżnionych z względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne (Avet-Loiseau 2016)

Informacje o analizie prawdopodobieństwa uzyskania określonej odpowiedzi na leczenie w podgrupach wyróżnionych pod względem obecnego ryzyka cytogenetycznego (wysokie, standardowe oraz nieznanne ryzyko) odnaleziono w publikacji *Avet-Loiseau 2016* – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 87. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach wyróżnionych z względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)*.

Porównanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysokie ryzyko cytogenetyczne				
ORR	38/48 (79,2%, 95% CI: 65,0%; 89,5%)	31/52 (59,6%, 95% CI: 45,1%; 73,0%)	1,33 (1,02; 1,73) p = 0,0371 OR^Δ: 2,919 (95% CI: 1,140; 7,470)	0,20 (0,02; 0,37) NNT = 6 (3; 52) p = 0,0295
Odpowiedź całkowita lub lepsza	14/48 (29,2%)	3/52 (5,8%)	5,06 (1,55; 16,51) p = 0,0073	0,23 (0,09; 0,38) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0014
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	8*/48 (16,7%)	2*/52 (3,8%)	4,33 (0,97; 19,40) p = 0,0552	0,13 (0,01; 0,25) p = 0,0327
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	15/48 (31,3%)	11/52 (21,2%)	1,48 (0,75; 2,89) p = 0,2550	0,10 (-0,07; 0,27) p = 0,2494
Odpowiedź częściowa	9/48 (18,8%)	17/52 (32,7%)	0,57 (0,28; 1,16) p = 0,1229	-0,14 (-0,31; 0,03) p = 0,1052
Progresja choroby	2/48 (4,2%)	6/52 (11,5%)	0,36 (0,08; 1,70) p = 0,1982	-0,07 (-0,18; 0,03) p = 0,1632
Czas trwania odpowiedzi klinicznej, mediana (95% CI) [miesiące]	22,2 (95% CI: 16,0; 29,4)	14,9 (95% CI: 9,9; 24,0)	–	–
Standardowe ryzyko cytogenetyczne				
ORR	134/147 (91,2%, 95% CI: 85,4%; 95,2%)	125/170 (73,5%, 95% CI: 66,2%; 80,0%)	1,24 (1,12; 1,37) p < 0,0001 OR^Δ: 3,805 (95% CI: 1,945; 7,443)	0,18 (0,10; 0,26) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita lub lepsza	56/147 (38,1%)	11/170 (6,5%)	5,89 (3,21; 10,81) p < 0,0001	0,32 (0,23; 0,40) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	22*/147 (15,0%)	6*/170 (3,5%)	4,24 (1,77; 10,18) p = 0,0012	0,11 (0,05; 0,18) NNT = 9 (6; 20) p = 0,0005

Porównanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	55/147 (37,4%)	66/170 (38,8%)	0,96 (0,73; 1,28) p = 0,7970	-0,01 (-0,12; 0,09) p = 0,7967
Odpowiedź częściowa	23/147 (15,6%)	48/170 (28,2%)	0,55 (0,35; 0,87) p = 0,0094	-0,13 (-0,22; -0,04) NNT = 8 (5; 28) p = 0,0059
Progresja choroby	2/147 (1,4%)	2/170 (1,2%)	1,16 (0,16; 8,11) p = 0,8837	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8842
Czas trwania odpowiedzi klinicznej, mediana (95% CI) [miesiące]	30,4 (95% CI: 24,9; NE)	20,4 (95% CI: 13,9; 30,5)	–	–
Nieznane ryzyko cytogenetyczne				
ORR	173/201 (86,1%; 95% CI: 80,5%; 90,5%)	108/174 (62,1%; 95% CI: 54,4%; 69,3%)	1,39 (1,22; 1,58) p < 0,0001 OR[^] = 3,987 (95% CI: 2,376; 6,690)	0,24 (0,15; 0,33) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita lub lepsza	56/201 (27,9%)	23/174 (13,2%)	2,11 (1,36; 3,28) p = 0,0009	0,15 (0,07; 0,23) NNT = 7 (5; 16) p = 0,0003
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	81/201 (40,3%)	46/174 (26,4%)	1,52 (1,13; 2,06) p = 0,0058	0,14 (0,04; 0,23) NNT = 8 (5; 23) p = 0,0040
Odpowiedź częściowa	36/201 (17,9%)	39/174 (22,4%)	0,80 (0,53; 1,20) p = 0,2777	-0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,2791
Progresja choroby	3/201 (1,5%)	8/174 (4,6%)	0,32 (0,09; 1,20) p = 0,0926	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0851
Czas trwania odpowiedzi klinicznej, mediana (95% CI) [miesiące]	28,6 (95% CI: 15,0; NE)	23,3 (95% CI: 12,0; NE)	–	–

NE – niemożliwe do oszacowania (z ang. *non estimable*);

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] OR podane przez autorów publikacji.

Wśród pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, schemat KRd, podobnie jak w całej analizowanej populacji, istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu ze schematem Rd: RB = 1,33 (95% CI: 1,02; 1,73), p = 0,0371, NNT = 6 (95% CI; 3, 52), w tym również istotnie zwiększał uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub lepszej. W pozostałych kategoriach odpowiedzi, w podgrupie chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, choć obserwowany efekt liczbowo był zgodny z tym odnotowanym w całej analizowanej populacji.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

15.3.3.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek (*Dimopoulos 2017a*)

Informacje o prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów wyróżnionych ze względu na wiek (<70 vs ≥70 vs ≥75 lat) odnaleziono w publikacji *Dimopoulos 2017a* – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 88. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Dimopoulos 2017a)*.

Porównanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci w wieku < 70 lat				
ORR	252/293 (86,0%; 95% CI: 81,5%; 89,8%)	188/281 (66,9%; 95% CI: 61,1%; 72,4%)	1,29 (1,17; 1,41) p < 0,0001	0,19 (0,12; 0,26) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita lub lepsza	86*/293 (29,4%)	32*/281 (11,4%)	2,58 (1,78; 3,74) p < 0,0001	0,18 (0,12; 0,24) NNT = 6 (5; 9) p < 0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	40/293 (13,7%)	16/281 (5,7%)	2,40 (1,37; 4,18) p = 0,0021	0,08 (0,03; 0,13) NNT = 13 (8; 32) p = 0,0011
Odpowiedź całkowita	46/293 (15,7%)	16/281 (5,7%)	2,76 (1,60; 4,75) p = 0,0003	0,10 (0,05; 0,15) NNT = 10 (7; 20) p < 0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	116/293 (39,6%)	83/281 (29,5%)	1,34 (1,07; 1,69) p = 0,0123	0,10 (0,02; 0,18) NNT = 10 (6; 44) p = 0,0108
Odpowiedź częściowa	50/293 (17,1%)	73/281 (26,0%)	0,66 (0,48; 0,90) p = 0,0102	-0,09 (-0,16; -0,02) NNT = 12 (7; 46) p = 0,0091
Czas trwania odpowiedzi klinicznej, mediana (95% CI) [miesiące]	30,4 (95% CI: 25,1, 36,1)	23,1 (95% CI: 17,3; 32,3)	–	–
Pacjenci w wieku ≥ 70 lat				
ORR	93/103 (90,3%; 95% CI: 82,9%; 95,2%)	76/115 (66,1%; 95% CI: 56,7%; 74,7%)	1,37 (1,18; 1,58) p < 0,0001	0,24 (0,14; 0,35) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita lub lepsza	40*/103 (38,8%)	5*/115 (4,3%)	8,93 (3,66; 21,77) p < 0,0001	0,34 (0,24; 0,45) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	16/103 (15,5%)	1/115 (0,9%)	17,86 (2,41; 132,36) p = 0,0048	0,15 (0,07; 0,22) NNT = 7 (5; 14) p < 0,0001

Porównanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odpowiedź całkowita	24/103 (23,3%)	4/115 (3,5%)	6,70 (2,40; 18,66) p = 0,0003	0,20 (0,11; 0,29) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	35/103 (34,0%)	40/115 (34,8%)	0,98 (0,68; 1,41) p = 0,9010	-0,01 (-0,13; 0,12) p = 0,9009
Odpowiedź częściowa	18/103 (17,5%)	31/115 (27,0%)	0,65 (0,39; 1,09) p = 0,0999	-0,09 (-0,20; 0,01) p = 0,0892
Czas trwania odpowiedzi klinicznej, mediana (95% CI) [miesiące]	23,3 (95% CI: 17,2, 29,4)	16,7 (95% CI: 12,9; 30,5)	–	–
Pacjenci w wieku ≥ 75 lat				
ORR	37*/43 (86,0%)	33*/53 (62,3%)	1,38 (1,09; 1,76) p = 0,0087	0,24 (0,07; 0,40) NNT = 5 (3; 15) p = 0,0051

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Schemat leczenia KRd niezależnie od wieku pacjentów zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie wobec schematu Rd: wśród pacjentów w wieku <70 lat korzyść względna uzyskania ORR w grupie KRd względem grupy Rd była istotna statystycznie i wskazywała na zwiększone prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po stronie KRd: RB = 1,29 (95% CI: 1,17; 1,41), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 9), podobnie w podgrupie chorych w wieku ≥70 lat, RB = 1,37 (95% CI: 1,18; 1,58), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 3; 8) oraz w wieku ≥75 lat, RB = 1,38 (95% CI: 1,09; 1,76), p = 0,0087, NNT = 5 (95% CI: 3; 15). Również w większości pozostałych kategorii odpowiedzi obserwowano istotny, korzystny efekt schematu KRd, w porównaniu do Rd.

15.3.3.3 Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na czas do nawrotu choroby po ostatniej linii terapii (*Mateos 2018*)

W publikacji *Mateos 2018* odnaleziono dodatkową analizę odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z badania *ASPIRE* – analizę w podgrupach pacjentów wyróżnionych pod względem czasu do nawrotu choroby po ostatnio stosowanej linii terapii. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 89. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na czas do nawrotu choroby po ostatniej linii terapii; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE* (*Mateos 2018*).

Punkt końcowy	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci z nawrotem po ≤ 1 roku od rozpoczęcia ostatniej linii terapii				

Punkt końcowy	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
ORR	94*/113 (83,2%; 95% CI: 75,0%: 89,6%)	57*/104 (54,8%; (95% CI: 44,7%; 64,6%)	1,52 (1,25; 1,84) p < 0,0001	0,28 (0,17; 0,40) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza	25/113 (22,1%)	8/104 (7,7%)	2,88 (1,36; 6,09) p = 0,0058	0,14 (0,05; 0,24) NNT = 7 (5; 20) p = 0,0021
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	10/113 (8,8%)	4/104 (3,8%)	2,30 (0,74; 7,11) p = 0,1478	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1260
Odpowiedź całkowita	15/113 (13,3%)	4/104 (3,8%)	3,45 (1,18; 10,06) p = 0,0233	0,09 (0,02; 0,17) NNT = 11 (6; 47) p = 0,0110
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	47/113 (41,6%)	24/104 (23,1%)	1,80 (1,19; 2,72) p = 0,0052	0,19 (0,06; 0,31) NNT = 6 (4; 16) p = 0,0029
Odpowiedź częściowa	22/113 (19,5%)	25/104 (24,0%)	0,81 (0,49; 1,35) p = 0,4153	-0,05 (-0,16; 0,06) p = 0,4151
Pacjenci z nawrotem po > 1 roku od rozpoczęcia ostatniej linii terapii				
ORR	234/263 (89,0%; 95% CI: 84,5%; 92,5%)	186/267 (69,7%; 95% CI: 63,8%; 75,1%)	1,28 (1,17; 1,40) p < 0,0001	0,19 (0,13; 0,26) NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza	97/263 (36,9%)	27/267 (10,1%)	3,65 (2,47; 5,39) p < 0,0001	0,27 (0,20; 0,34) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	42/263 (16,0%)	12/267 (4,5%)	3,55 (1,91; 6,60) p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,17) NNT = 9 (7; 16) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita	55/263 (20,9%)	15/267 (5,6%)	3,72 (2,16; 6,42) p < 0,0001	0,15 (0,10; 0,21) NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	97/263 (36,9%)	89/267 (33,3%)	1,11 (0,88; 1,40) p = 0,3925	0,04 (-0,05; 0,12) p = 0,3918
Odpowiedź częściowa	40/263 (15,2%)	70/267 (26,2%)	0,58 (0,41; 0,82) p = 0,0022	-0,11 (-0,18; -0,04) NNT = 10 (6; 24) p = 0,0016

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Schemat leczenia KRd istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu ze schematem Rd, niezależnie od czasu do nawrotu choroby po ostatnio stosowanym leczeniu. W przypadku chorych z nawrotem do roku po zakończeniu ostatniej linii leczenia, schemat KRd istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie: RB = 1,52 (95% CI: 1,25; 1,84), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 7). Podobnie, u pacjentów z nawrotem po czasie dłuższym niż 1 rok od ostatniej linii terapii również obserwowano istotne zwiększenie tego prawdopodobieństwa: RB = 1,28 (95% CI: 1,17; 1,40), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 8). W przypadku pozostałych kategorii

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

odpowiedzi na leczenie, również obserwowano istotny, korzystny efekt schematu KRd w porównaniu ze schematem Rd, niezależnie od czasu do nawrotu po ostatniej linii leczenia.

15.3.3.4 Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na stan pacjenta – frailty index (Facon 2020)

W publikacji *Facon 2020* przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w podziale na podgrupy wyróżnione względem stanu pacjenta na podstawie *frailty index* (ocenianego według wytycznych IMWG, *International Myeloma Working Group*): 0, 1 lub ≥ 2 . Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 90. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na stan pacjenta *frailty index*; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Facon 2020)*.

Punkt końcowy	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
frailty index: 0 (grupa fit)				
ORR	104*/115 (90%, 95% CI: 84%; 95%)	86*/114 (75% 95% CI: 67%; 83%)	1,20 (1,06; 1,35) p = 0,0032	0,15 (0,05; 0,25) NNT = 7 (5; 19) p = 0,0021
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	17/115 (15%)	6/114 (5%)	2,81 (1,15; 6,87) p = 0,0236	0,10 (0,02; 0,17) NNT = 11 (6; 55) p = 0,0150
Odpowiedź całkowita	22/115 (19%)	5/114 (4%)	4,36 (1,71; 11,12) p = 0,0020	0,15 (0,07; 0,23) NNT = 7 (5; 16) p = 0,0004
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	44/115 (38%)	43/114 (38%)	1,01 (0,73; 1,41) p = 0,9327	0,01 (-0,12; 0,13) p = 0,9327
Odpowiedź częściowa	21/115 (18%)	32/114 (28%)	0,65 (0,40; 1,06) p = 0,0827	-0,10 (-0,21; 0,01) p = 0,0766
frailty index: 1 (grupa intermediate)				
ORR	132*/149 (89%, 95% CI: 82%; 93%)	86*/138 (62%, 95% CI: 54%; 70%)	1,42 (1,23; 1,64) p < 0,0001	0,26 (0,17; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	19/149 (13%)	6/138 (4%)	2,93 (1,21; 7,13) p = 0,0176	0,08 (0,02; 0,15) NNT = 12 (7; 49) p = 0,0094
Odpowiedź całkowita	29/149 (19%)	6/138 (4%)	4,48 (1,92; 10,45) p = 0,0005	0,15 (0,08; 0,22) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	61/149 (41%)	39/138 (28%)	1,45 (1,04; 2,01) p = 0,0270	0,13 (0,02; 0,24) NNT = 8 (5; 57) p = 0,0226

Punkt końcowy	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odpowiedź częściowa	23/149 (15%)	35/138 (25%)	0,61 (0,38; 0,98) p = 0,0394	-0,10 (-0,19; -0,01) NNT = 11 (6; 158) p = 0,0363
frailty index: ≥ 2 (grupa frail)				
ORR	78*/93 (84%, 95% CI: 75%; 91%)	66*/103 (64%, 95% CI: 54%; 73%)	1,31 (1,10; 1,55) p = 0,0019	0,20 (0,08; 0,32) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0011
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	13/93 (14%)	2/103 (2%)	7,20 (1,67; 31,06) p = 0,0081	0,12 (0,05; 0,20) NNT = 9 (6; 23) p = 0,0017
Odpowiedź całkowita	16/93 (17%)	6/103 (6%)	2,95 (1,21; 7,23) p = 0,0178	0,11 (0,02; 0,20) NNT = 9 (5; 41) p = 0,0123
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	35/93 (38%)	28/103 (27%)	1,38 (0,92; 2,09) p = 0,1202	0,10 (-0,03; 0,24) p = 0,1170
Odpowiedź częściowa	14/93 (15%)	30/103 (29%)	0,52 (0,29; 0,91) p = 0,0230	-0,14 (-0,25; -0,03) NNT = 8 (4; 38) p = 0,0155

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podobnie jak w całej analizowanej populacji, schemat leczenia KRd istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do schematu Rd, niezależnie od kondycji fizycznej pacjenta: w grupie z wynikiem 0, określanej jako pacjenci „fit”, korzyść względna uzyskania ORR w grupie KRd w porównaniu z grupą Rd wynosiła 1,20 (95% CI: 1,06; 1,35), p = 0,0032, NNT = 7 (95% CI: 5; 19); w grupie z wynikiem 1 określanej jako „intermediate” korzyść względna dla tego porównania wyniosła 1,42 (95% CI: 1,23; 1,64), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6) natomiast w grupie o niskiej kondycji (wynik ≥2, określana jako „frail”) korzyść względna wyniosła 1,31 (95% CI: 1,10; 1,55), p = 0,0019, NNT = 6 (95% CI: 4; 13).

15.3.4 Bezpieczeństwo – zdarzenia niepożądane ogółem

15.3.4.1 Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie wcześniejszego ASCT

W poniższej tabeli przedstawiono dane z publikacji *Hari 2017* na temat odsetka chorych z zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia, prowadzącymi do przerwania leczenia lub zgonu oraz klasyfikowanymi jako specjalnego zainteresowania (AESI). Podano również informacje dotyczące powodów z jakich leczenia zostało przerwane. Dane zostały przedstawione dla dwóch grup pacjentów (KRd vs Rd) zebranych w trzech podgrupach: pacjentów, u których zastosowano w przeszłości ASCT, pacjentów z

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

pierwszym nawrotem choroby po ASCT w I linii terapii i pacjentów, u których nie stosowano w przeszłości ASCT.

Tabela 91. Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wykonanego ASCT; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Hari 2017)*.

Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci, u których zastosowano w przeszłości ASCT				
AEs ogółem	213/215 (99%)	217/224 (97%)	1,02 (1,00; 1,05) p = 0,1020	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1000
Przerwanie leczenia z powodu				
AEs	49/215 (23%)	52/224 (23%)	0,98 (0,70; 1,38) p = 0,9161	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9160
AEs prowadzące do zgonu	13/215 (6%)	9/224 (4%)	1,50 (0,66; 3,45) p = 0,3339	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3315
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania				
<i>Niedokrwistość</i>	99/215 (46%)	90/224 (40%)	1,15 (0,92; 1,42) p = 0,2152	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,2139
<i>Małopłytkowość</i>	77/215 (36%)	52/224 (23%)	1,54 (1,15; 2,08) p = 0,0043	0,13 (0,04; 0,21) NNH = 8 (5; 25) p = 0,0035
Neutropenia	97/215 (45%)	81/224 (36%)	1,25 (0,99; 1,57) p = 0,0572	0,09 (0,00; 0,18) p = 0,0552
Nadciśnienie	32/215 (15%)	18/224 (8%)	1,85 (1,07; 3,20) p = 0,0270	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 15 (8; 111) p = 0,0239
Neuropatia obwodowa [^]	41/215 (19%)	36/224 (16%)	1,19 (0,79; 1,78) p = 0,4097	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4092
Niewydolność serca [^]	9/215 (4%)	9/224 (4%)	1,04 (0,42; 2,57) p = 0,9292	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9292
Ostra niewydolność nerek [^]	17/215 (8%)	11/224 (5%)	1,61 (0,77; 3,36) p = 0,2040	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2002
Pacjenci z pierwszym nawrotem choroby po ASCT w I linii terapii				
AEs ogółem	88/88 (100%)	77/78 (99%)	1,01 (0,98; 1,05) p = 0,4409	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4581
Przerwanie leczenia z powodu				
AEs	20/88 (23%)	20/78 (25%)	0,89 (0,52; 1,52) p = 0,6613	-0,03 (-0,16; 0,10) p = 0,6619
AEs prowadzące do zgonu	1/88 (1,1%)	2/78 (3%)	0,44 (0,04; 4,79) p = 0,5029	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5000
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania				

Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	43/88 (49%)	34/78 (44%)	1,12 (0,81; 1,56) p = 0,4986	0,05 (-0,10; 0,20) p = 0,4957
Małopłytkowość	27/88 (31%)	17/78 (22%)	1,41 (0,83; 2,38) p = 0,2015	0,09 (-0,04; 0,22) p = 0,1902
Neutropenia	34/88 (39%)	24/78 (31%)	1,26 (0,82; 1,92) p = 0,2931	0,08 (-0,07; 0,22) p = 0,2855
Nadciśnienie	13/88 (15%)	4/78 (5%)	2,88 (0,98; 8,47) p = 0,0545	0,10 (0,01; 0,19) p = 0,0334
Neuropatia obwodowa [^]	21/88 (24%)	11/78 (14%)	1,69 (0,87; 3,28) p = 0,1198	0,10 (-0,02; 0,22) p = 0,1046
Niewydolność serca [^]	1/88 (1,1%)	4/78 (5%)	0,22 (0,03; 1,94) p = 0,1735	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1453
Ostra niewydolność nerek [^]	8/88 (9%)	2/78 (3%)	3,55 (0,78; 16,20) p = 0,1025	0,07 (0,00; 0,13) p = 0,0659
Pacjenci, u których nie stosowano w przeszłości ASCT				
AEs ogółem	168/177 (95%)	162/165 (98%)	0,97 (0,93; 1,01) p = 0,0967	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,0942
Przerwanie leczenia z powodu				
AEs	34/177 (19%)	33/165 (20%)	0,96 (0,63; 1,48) p = 0,8539	-0,01 (-0,09; 0,08) p = 0,8540
AEs prowadzące do zgonu	19/177 (11%)	20/165 (12%)	0,89 (0,49; 1,60) p = 0,6870	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6873
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania				
Niedokrwistość	67/177 (38%)	66/165 (40%)	0,95 (0,73; 1,23) p = 0,6840	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,6841
Małopłytkowość	35/177 (20%)	36/165 (22%)	0,91 (0,60; 1,37) p = 0,6415	-0,02 (-0,11; 0,07) p = 0,6417
Neutropenia	51/177 (29%)	50/165 (30%)	0,95 (0,69; 1,32) p = 0,7628	-0,01 (-0,11; 0,08) p = 0,7630
Nadciśnienie	25/177 (14%)	8/165 (5%)	2,91 (1,35; 6,28) p = 0,0063	0,09 (0,03; 0,15) NNH = 11 (7; 32) p = 0,0028
Neuropatia obwodowa [^]	27/177 (15%)	31/165 (19%)	0,81 (0,51; 1,30) p = 0,3853	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3851
Niewydolność serca [^]	16/177 (9%)	7/165 (4%)	2,13 (0,90; 5,05) p = 0,0856	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0720
Ostra niewydolność nerek [^]	14/177 (8%)	17/165 (10%)	0,77 (0,39; 1,51) p = 0,4426	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4426

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] definicja na podstawie klasyfikacji Meddra, zakres wąski (*narrow scope*).

Ogółem zdarzeń niepożądanych zaobserwowano u 99% pacjentów u których zastosowano w przeszłości ASCT w grupie KRd i 97% w grupie Rd. AEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły w obydwu

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

grupach wśród 23% pacjentów. Zgony z powodu AEs wystąpiły odpowiednio u 6% oraz 4% chorych w grupach KRd i Rd.

Zdarzenia niepożądane określone przez autorów jako zdarzenia specjalnego zainteresowania (AESI) w dwóch przypadkach wystąpiły istotnie częściej w grupie KRd. Były to małopłytkowość: 36% vs 23%, RR = 1,54 (95% CI: 1,15; 2,08), p = 0,0043, NNH = 8 (95% CI: 5; 25), p = 0,0035 oraz nadciśnienie: 15% vs 8%, RR = 1,85 (95% CI: 1,07; 3,20), p = 0,0270, NNH = 15 (95% CI: 8; 111), p = 0,0239.

W podgrupie pacjentów z pierwszym nawrotem choroby po ASCT w I linii terapii ogółem AEs zaobserwowano odpowiednio 100% oraz 99% w grupach KRd i Rd, jednak nie stwierdzono by obserwowane różnice w ryzyku wystąpienia były znamienne statystycznie. W pozostałych przypadkach zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.

W populacji, w której nie stosowano w przeszłości ASCT zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia wystąpiły u 95% chorych w grupie KRd, oraz u 98% chorych w grupie Rd – nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,97 (95% CI: 0,93; 1,01), p = 0,0967.

W większości przypadków odnotowanych jako AESI nie stwierdzano istotnych różnic w ryzyku ich wystąpienia w grupie KRd w porównaniu do grupy Rd – jedyne istotne różnice odnotowano dla nadciśnienia, które występowało istotnie częściej w grupie KRd: RR = 2,91 (95% CI: 1,35; 6,28), p = 0,0063, NNH = 11 (95% CI: 7; 32), p = 0,0028.

15.3.4.2 Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie stanu pacjenta *frailty index*

W publikacji *Facon 2020* przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie *frailty index* obliczanego za pomocą algorytmu IMWG. Pacjenci z punktacją 0, 1 lub ≥ 2 zostali sklasyfikowani odpowiednio jako sprawni (*fit*), pośredni (*intermediate*) lub wędli (*frail*). Zdarzenia niepożądane raportowano u prawie wszystkich pacjentów z podgrupy *fit* i *frail*. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami KRd vs Rd w częstości występowania AEs.

Tabela 92. Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stanu pacjenta *frailty index*; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Facon 2020)*.

AEs	KRd,	Rd,	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
AEs w podgrupach o różnym <i>frailty index</i>; publikacja <i>Facon 2020</i>				

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

AEs	KRd,	Rd,	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
frailty index 0 (grupa <i>fit</i>)	114/115 (99%)	113/114 (99%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 0,9951	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9951
frailty index ≥2 (grupa <i>frail</i>)	91/92 (99%)	100/100 (100%)	0,99 (0,96; 1,02) p = 0,4519	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4631

15.3.4.3 Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie czasu wystąpienia nawrotu (wczesny, późny)

W publikacji *Mateos 2018* przedstawiono analizę *post-hoc* w podgrupach wyróżnionych ze względu na wystąpienie wczesnego lub późnego nawrotu choroby. W analizie wykazano, że zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, bez względu na czas wystąpienia nawrotu choroby (wczesny czy późny). Częstość takich zdarzeń nie różniła się również u chorych leczonych KRd i Rd.

Tabela 93. Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie liczby linii wcześniejszej terapii; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Mateos 2018)*.

AEs	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Czas wystąpienia nawrotu choroby; publikacja <i>Mateos 2018</i>				
Wczesny (<i>Early Relapsers</i>)	111/112 (99,1%)	96/100 (96,0%)	1,03 (0,99; 1,08) p = 0,1531	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1487
Późny (<i>Late Relapsers</i>)	251/260 (96,5%)	258/264 (97,7%)	0,99 (0,96; 1,02) p = 0,4156	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4150

15.3.4.4 Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie liczby wcześniejszych linii terapii

W publikacji *Dimopoulos 2017b* przedstawiono analizę bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie liczby wcześniej stosowanych linii leczenia – 1 linia i ≥2 linie. U chorych leczonych wcześniej 1 linią terapii większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych występowała z podobną częstością u chorych leczonych aktualnie schematem KRd i otrzymujących schemat Rd. Z istotnie statystycznie większą częstością w grupie KRd względem grupy Rd raportowano: skurcze mięśni: 30,2% vs 18,2%, RR = 1,66 (95% CI: 1,11; 2,48), NNH = 9 (95% CI: 5; 34), p = 0,0131, zakażenia górnych dróg oddechowych (URTI, z ang. *Upper Respiratory Tract Infection*): 29,7% vs 18,8%, RR = 1,58 (95% CI: 1,06; 2,34), NNH = 10 (95% CI: 6; 57), p = 0,0248, duszności: 23,1% vs 14,3%, RR = 1,62 (95% CI: 1,01; 2,58), NNH = 12 (95% CI: 6; 184), p = 0,0451 i nadciśnienie tętnicze: 11,5% vs 4,5%, RR = 2,54 (95% CI: 1,11; 5,81), NNH = 15 (95% CI: 8; 77), p = 0,0275.

U chorych leczonych wcześniej przynajmniej 2 liniami terapii z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie KRd względem Rd występowały: niedokrwistość: 40,5% vs 37,9%, RR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), NNT = 10 (95% CI: 5; 227), p = 0,0423, zmęczenie: 30,5% vs 31,5%, RR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,95), NNT = 8 (95% CI: 5; 43), p = 0,0171, i wysypka: 12,9% vs 15,7%, RR = 0,62 (95% CI: 0,39; 0,97), NNT = 11 (95% CI: 6; 145), p = 0,0346. Natomiast jedynym AEs raportowanym w grupie KRd z istotnie większą częstością niż w grupie Rd była hipokaliemia: 30,0% vs 11,5%, RR = 1,97 (95% CI: 1,33; 2,94), NNH = 6 (95% CI: 4; 13), p = 0,0008. Pozostałe AEs występowały z podobną częstością w obu grupach.

W żadnej z wyróżnionych podgrup nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI).

Tabela 94. Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie liczby linii wcześniejszej terapii; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Dimopoulos 2017b)*.

AEs	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
1 linia wcześniejszej terapii®; publikacja <i>Dimopoulos 2017b</i>				
Biegunka	83/182 (45,6%)	59/154 (38,3%)	1,19 (0,92; 1,54) p = 0,1815	0,07 (-0,03; 0,18) p = 0,1755
Niedokrwistość	82/182 (45,1%)	66/154 (42,9%)	1,05 (0,82; 1,34) p = 0,6866	0,02 (-0,08; 0,13) p = 0,6858
Zmęczenie	65/182 (35,7%)	45/154 (29,2%)	1,22 (0,89; 1,67) p = 0,2099	0,06 (-0,04; 0,16) p = 0,2032
Neutropenia	59/182 (32,4%)	45/154 (29,2%)	1,11 (0,80; 1,53) p = 0,5289	0,03 (-0,07; 0,13) p = 0,5264
Skurcze mięśni	55/182 (30,2%)	28/154 (18,2%)	1,66 (1,11; 2,48) p = 0,0131	0,12 (0,03; 0,21) NNH = 9 (5; 34) p = 0,0090
URTI	54/182 (29,7%)	29/154 (18,8%)	1,58 (1,06; 2,34) p = 0,0248	0,11 (0,02; 0,20) NNH = 10 (6; 57) p = 0,0191
Kaszel	50/182 (27,5%)	29/154 (18,8%)	1,46 (0,97; 2,19) p = 0,0669	0,09 (0,00; 0,18) p = 0,0586
gorączka	49/182 (26,9%)	33/154 (21,4%)	1,26 (0,85; 1,85) p = 0,2461	0,05 (-0,04; 0,15) p = 0,2387
Małopłytkowość	49/182 (26,9%)	32/154 (20,8%)	1,30 (0,88; 1,91) p = 0,1934	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1852
Zapalenie nosogardzieli	48/182 (26,4%)	28/154 (18,2%)	1,45 (0,96; 2,19) p = 0,0781	0,08 (-0,01; 0,17) p = 0,0692
Hipokaliemia	45/182 (24,7%)	25/154 (16,2%)	1,52 (0,98; 2,36) p = 0,0605	0,08 (0,00; 0,17) p = 0,0518
Obrzęk obwodowy	45/182 (24,7%)	28/154 (18,2%)	1,36 (0,89; 2,07) p = 0,1515	0,07 (-0,02; 0,15) p = 0,1423

AEs	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaparcie	43/182 (23,6%)	27/154 (17,5%)	1,35 (0,88; 2,07) p = 0,1747	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1654
Duszność	42/182 (23,1%)	22/154 (14,3%)	1,62 (1,01; 2,58) p = 0,0451	0,09 (0,01; 0,17) NNH = 12 (6; 184) p = 0,0367
Bezsenność	38/182 (20,9%)	23/154 (14,9%)	1,40 (0,87; 2,24) p = 0,1635	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1533
Astenia	35/182 (19,2%)	29/154 (18,8%)	1,02 (0,66; 1,59) p = 0,9260	0,00 (-0,08; 0,09) p = 0,9259
Mdłości	34/182 (18,7%)	26/154 (16,9%)	1,11 (0,70; 1,76) p = 0,6686	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6669
Hipokalcemia	33/182 (18,1%)	16/154 (10,4%)	1,75 (1,00; 3,05) p = 0,0501	0,08 (0,00; 0,15) p = 0,0399
Zapalenie płuc	31/182 (17,0%)	19/154 (12,3%)	1,38 (0,81; 2,34) p = 0,2323	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2221
Zapalenie oskrzeli	29/182 (15,9%)	21/154 (13,6%)	1,17 (0,70; 1,96) p = 0,5565	0,02 (-0,05; 0,10) p = 0,5531
Ból pleców	27/182 (14,8%)	35/154 (22,7%)	0,65 (0,41; 1,03) p = 0,0655	-0,08 (-0,16; 0,01) p = 0,0654
Hipofosfatemia	27/182 (14,8%)	13/154 (8,4%)	1,76 (0,94; 3,29) p = 0,0775	0,06 (0,00; 0,13) p = 0,0645
Hiperglikemia	26/182 (14,3%)	17/154 (11,0%)	1,29 (0,73; 2,29) p = 0,3773	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3698
Wysypka	25/182 (13,7%)	23/154 (14,9%)	0,92 (0,54; 1,55) p = 0,7543	-0,01 (-0,09; 0,06) p = 0,7550
Ból stawów	22/182 (12,1%)	27/154 (17,5%)	0,69 (0,41; 1,16) p = 0,1614	-0,05 (-0,13; 0,02) p = 0,1629
Zawroty głowy	22/182 (12,1%)	19/154 (12,3%)	0,98 (0,55; 1,74) p = 0,9444	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9445
Ból kończyn	22/182 (12,1%)	19/154 (12,3%)	0,98 (0,55; 1,74) p = 0,9444	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9445
Ból głowy	21/182 (11,5%)	9/154 (5,8%)	1,97 (0,93; 4,18) p = 0,0758	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0602
Nadciśnienie tętnicze	21/182 (11,5%)	7/154 (4,5%)	2,54 (1,11; 5,81) p = 0,0275	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 15 (8; 77) p = 0,0160
RTI	20/182 (11,0%)	17/154 (11,0%)	1,00 (0,54; 1,83) p = 0,9884	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9884
Wymioty	20/182 (11,0%)	16/154 (10,4%)	1,06 (0,57; 1,97) p = 0,8596	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8592
Zmniejszony apetyt	19/182 (10,4%)	17/154 (11,0%)	0,95 (0,51; 1,75) p = 0,8595	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8598

AEs	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból kości	15/182 (8,2%)	18/154 (11,7%)	0,71 (0,37; 1,35) p = 0,2927	-0,03 (-0,10; 0,03) p = 0,2956
AESI				
Niewydolność serca	10/182 (5,5%)	8/154 (5,2%)	1,06 (0,43; 2,61) p = 0,9033	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9030
Choroba niedokrwienna serca	12/182 (6,6%)	7/154 (4,5%)	1,45 (0,59; 3,59) p = 0,4216	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4109
Ostra niewydolność nerek	20/182 (11,0%)	10/154 (6,5%)	1,69 (0,82; 3,51) p = 0,1567	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1408
≥ 2 linie wcześniejszej terapii®; publikacja Dimopoulos 2017b				
Biegunka	83/210 (39,5%)	72/235 (30,6%)	0,98 (0,77; 1,23) p = 0,8332	-0,01 (-0,12; 0,10) p = 0,8333
Niedokrwistość	85/210 (40,5%)	89/235 (37,9%)	0,81 (0,66; 0,99) p = 0,0423	-0,11 (-0,22; 0,00) NNT = 10 (5; 227) p = 0,0412
Zmęczenie	64/210 (30,5%)	74/235 (31,5%)	0,73 (0,57; 0,95) p = 0,0171	-0,13 (-0,23; -0,02) NNT = 8 (5; 43) p = 0,0162
Neutropenia	89/210 (42,4%)	86/235 (36,6%)	0,88 (0,71; 1,07) p = 0,2030	-0,07 (-0,18; 0,04) p = 0,2030
Skurcze mięśni	49/210 (23,3%)	54/235 (23,0%)	0,77 (0,56; 1,06) p = 0,1074	-0,08 (-0,18; 0,02) p = 0,1075
URTI	58/210 (27,6%)	46/235 (19,6%)	1,07 (0,77; 1,47) p = 0,6935	0,02 (-0,08; 0,12) p = 0,6925
Kaszel	63/210 (30,0%)	38/235 (16,2%)	1,40 (1,00; 1,97) p = 0,0514	0,10 (0,00; 0,20) p = 0,0446
gorączka	63/210 (30,0%)	48/235 (20,4%)	1,11 (0,82; 1,51) p = 0,5047	0,03 (-0,07; 0,14) p = 0,5021
Małopłytkowość	65/210 (31,0%)	56/235 (23,8%)	0,98 (0,74; 1,31) p = 0,9016	-0,01 (-0,11; 0,10) p = 0,9017
Zapalenie nosogardzieli	36/210 (17,1%)	35/235 (14,9%)	0,87 (0,58; 1,32) p = 0,5096	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,5112
Hipokaliemia	63/210 (30,0%)	27/235 (11,5%)	1,97 (1,33; 2,94) p = 0,0008	0,17 (0,08; 0,26) NNH = 6 (4; 13) p = 0,0003
Obrzęk obwodowy	40/210 (19,0%)	47/235 (20,0%)	0,72 (0,50; 1,04) p = 0,0762	-0,09 (-0,18; 0,01) p = 0,0761
Zaparcie	36/210 (17,1%)	40/235 (17,0%)	0,76 (0,51; 1,13) p = 0,1774	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,1786
duszność	34/210 (16,2%)	36/235 (15,3%)	0,80 (0,53; 1,21) p = 0,2916	-0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,2935

AEs	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bezsennaść	37/210 (17,6%)	40/235 (17,0%)	0,78 (0,53; 1,16) p = 0,2208	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,2222
Astenia	35/210 (16,7%)	27/235 (11,5%)	1,10 (0,70; 1,73) p = 0,6897	0,02 (-0,07; 0,10) p = 0,6883
Mdłoci	44/210 (21,0%)	29/235 (12,3%)	1,28 (0,85; 1,95) p = 0,2401	0,05 (-0,03; 0,14) p = 0,2320
Hipokalcemia	30/210 (14,3%)	29/235 (12,3%)	0,88 (0,55; 1,39) p = 0,5731	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,5745
Zapalenie płuc	37/210 (17,6%)	37/235 (15,7%)	0,85 (0,57; 1,26) p = 0,4154	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,4171
Zapalenie oskrzeli	45/210 (21,4%)	33/235 (14,0%)	1,15 (0,78; 1,71) p = 0,4772	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4736
Ból pleców	40/210 (19,0%)	43/235 (18,3%)	0,79 (0,54; 1,14) p = 0,2088	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,2101
Hipofosfatemia	25/210 (11,9%)	16/235 (6,8%)	1,32 (0,73; 2,38) p = 0,3533	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3449
Hiperglikemia	23/210 (11,0%)	21/235 (8,9%)	0,93 (0,53; 1,61) p = 0,7868	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7873
Wysypka	27/210 (12,9%)	37/235 (15,7%)	0,62 (0,39; 0,97) p = 0,0346	-0,09 (-0,18; -0,01) NNT = 11 (6; 145) p = 0,0340
Ból stawów	27/210 (12,9%)	24/235 (10,2%)	0,95 (0,57; 1,58) p = 0,8487	-0,01 (-0,08; 0,07) p = 0,8490
Zawroty głowy	26/210 (12,4%)	25/235 (10,6%)	0,88 (0,53; 1,46) p = 0,6200	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6214
Ból kończyn	24/210 (11,4%)	22/235 (9,4%)	0,92 (0,54; 1,58) p = 0,7703	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7709
Ból głowy	32/210 (15,2%)	22/235 (9,4%)	1,23 (0,75; 2,03) p = 0,4144	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4086
Nadciśnienie tętnicze	35/210 (16,7%)	20/235 (8,5%)	1,48 (0,89; 2,46) p = 0,1282	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1171
RTI	23/210 (11,0%)	22/235 (9,4%)	0,88 (0,51; 1,52) p = 0,6585	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6597
Wymioty	27/210 (12,9%)	16/235 (6,8%)	1,43 (0,80; 2,55) p = 0,2287	0,04 (-0,03; 0,12) p = 0,2174
Zmniejszony apetyt	25/210 (11,9%)	18/235 (7,7%)	1,18 (0,67; 2,07) p = 0,5765	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5732
Ból kości	24/210 (11,4%)	18/235 (7,7%)	1,13 (0,64; 2,00) p = 0,6795	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,6776
AESI				
Niewydolność serca	15/210 (7,1%)	8/235 (3,4%)	1,59 (0,69; 3,64) p = 0,2762	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2612

AEs	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Choroba niedokrwienna serca	11/210 (5,2%)	11/235 (4,7%)	0,85 (0,38; 1,90) p = 0,6852	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6868
Ostra niewydolność nerek	13/210 (6,2%)	18/235 (7,7%)	0,61 (0,31; 1,21) p = 0,1560	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1576

15.3.4.5 Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie wieku

W publikacji *Dimopoulos 2017a* przedstawiono informacje odnośnie oceny bezpieczeństwa w podziale na podgrupy wyróżnione pod względem wieku pacjentów: poniżej 70 lat oraz w wieku 70 lat lub więcej. Informacje o ogólnych zdarzeniach niepożądanych, ryzyku przerwania leczenia oraz zgonu w tych podgrupach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 95. Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Dimopoulos 2017a)*.

Badanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wiek < 70 lat				
AEs ogółem	278/289 (96,2%)	267/277 (96,4%)	1,00 (0,97; 1,03) p = 0,9017	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9017
Przerwanie leczenia z powodu AEs	67/289 (23,2%)	58/277 (20,9%)	1,11 (0,81; 1,51) p = 0,5203	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5194
Zgon	15/290 (5,2%)	20/278 (7,2%)	0,72 (0,38; 1,38) p = 0,3190	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3176
Wiek ≥ 70				
AEs ogółem	102/103 (99,0%)	111/112 (99,1%)	1,00 (0,97; 1,03) p = 0,9526	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,9526
Przerwanie leczenia z powodu AEs	35/103 (34,0%)	39/112 (34,8%)	0,98 (0,67; 1,41) p = 0,8969	-0,01 (-0,14; 0,12) p = 0,8968
Zgon	15/104 (14,4%)	13/113 (11,5%)	1,25 (0,63; 2,51) p = 0,5227	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5230

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Niezależnie od rozpatrywanej podgrupy, ryzyko wystąpienia ocenianych zdarzeń niepożądanych było podobne w grupie otrzymującej schemat KRd, w porównaniu do kontroli – nie odnotowano istotnych statystycznie wyników w przeprowadzonych porównaniach.

15.3.5 Bezpieczeństwo – zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia

15.3.5.1 Analiza w podgrupach

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych (AEs) o nasileniu przynajmniej 3 stopnia w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych cech kliniczno-demograficznych pacjentów.

Tabela 96. Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czasu wystąpienia nawrotu choroby, ryzyka cytogenetycznego, liczby linii wcześniejszej terapii, *frailty index*; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Mateos 2018, Avet-Loiseau 2016, Dimopoulos 2017b, Facon 2020)*.

AEs ≥ 3 stopnia	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wczesny nawrót choroby; publikacja <i>Mateos 2018</i>				
AEs ≥ 3 stopnia ogółem	92/112 (82,1%)	81/100 (81,0%)	1,01 (0,89; 1,15) p = 0,8306	0,01 (-0,09; 0,12) p = 0,8304
AEs prowadzące do zgonu (AEs 5 stopnia)	17/112 (15,2%)	13/100 (13,0%)	1,17 (0,60; 2,28) p = 0,6503	0,02 (-0,07; 0,12) p = 0,6482
Późny nawrót choroby; publikacja <i>Mateos 2018</i>				
AEs ≥ 3 stopnia ogółem	221/260 (85,0%)	212/264 (80,3%)	1,06 (0,98; 1,15) p = 0,1563	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1547
AEs prowadzące do zgonu (AEs 5 stopnia)	19/260 (7,3%)	22/264 (8,3%)	0,88 (0,49; 1,58) p = 0,6623	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6618
Wysokie ryzyko cytogenetyczne; publikacja <i>Avet-Loiseau 2016</i>				
AEs ≥ 3 stopnia ogółem	41/46 (89,1%)	40/51 (78,4%)	1,14 (0,95; 1,35) p = 0,1539	0,11 (-0,04; 0,25) p = 0,1463
Zgony w okresie 30 dni od ostatniej dawki leczenia	4/46 (8,7%)	2/51 (3,9%)	2,22 (0,43; 11,55) p = 0,3442	0,05 (-0,05; 0,15) p = 0,3362
Standardowe ryzyko cytogenetyczne; publikacja <i>Avet-Loiseau 2016</i>				
AEs ≥ 3 stopnia ogółem	125/146 (85,6%)	142/168 (84,5%)	1,01 (0,92; 1,11) p = 0,7861	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,7862
Zgony w okresie 30 dni od ostatniej dawki leczenia	9/146 (6,2%)	12/168 (7,1%)	0,86 (0,37; 1,99) p = 0,7296	-0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,7279
Nieznany status ryzyka cytogenetycznego; publikacja <i>Avet-Loiseau 2016</i>				
AEs ≥ 3 stopnia ogółem	162/200 (81,0%)	132/170 (77,6%)	1,04 (0,94; 1,16) p = 0,4297	0,03 (-0,05; 0,12) p = 0,4281
Zgony w okresie 30 dni od ostatniej dawki leczenia	17/200 (8,5%)	19/170 (11,2%)	0,76 (0,41; 1,42) p = 0,3880	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3908
1 linia wcześniejszej terapii®; publikacja <i>Dimopoulos 2017b</i>				
AEs ≥ 3 stopnia ogółem	158*/184 (85,7%)	125*/157 (79,9%)	1,08 (0,98; 1,19) p = 0,1325	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1287

AEs ≥ 3 stopnia	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	48/182 (26,4%)	34/154 (22,1%)	1,19 (0,81; 1,75) p = 0,3634	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3580
Niedokrwistość	31/182 (17,0%)	30/154 (19,5%)	0,87 (0,56; 1,38) p = 0,5620	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,5635
Małopłytkowość	28/182 (15,4%)	18/154 (11,7%)	1,32 (0,76; 2,29) p = 0,3291	0,04 (-0,04; 0,11) p = 0,3207
Zapalenie płuc	22/182 (12,1%)	16/154 (10,4%)	1,16 (0,63; 2,14) p = 0,6250	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,6223
Hipofosfatemia	18/182 (9,9%)	8/154 (5,2%)	1,90 (0,85; 4,26) p = 0,1168	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,0989
Hipokaliemia	14/182 (7,7%)	11/154 (7,1%)	1,08 (0,50; 2,30) p = 0,8484	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8479
Zmęczenie	13/182 (7,1%)	10/154 (6,5%)	1,10 (0,50; 2,44) p = 0,8145	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8136
Hiperglikemia	11/182 (6,0%)	10/154 (6,5%)	0,93 (0,41; 2,13) p = 0,8653	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,8657
Zaćma	10/182 (5,5%)	4/154 (2,6%)	2,12 (0,68; 6,61) p = 0,1975	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1718
Zatorowość płucna	8/182 (4,4%)	4/154 (2,6%)	1,69 (0,52; 5,51) p = 0,3826	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3657
RTI	8/182 (4,4%)	3/154 (1,9%)	2,26 (0,61; 8,36) p = 0,2232	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1939
Astenia	7/182 (3,8%)	5/154 (3,2%)	1,18 (0,38; 3,66) p = 0,7684	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7664
Nadciśnienie tętnicze	7/182 (3,8%)	1/154 (0,6%)	5,92 (0,74; 47,61) p = 0,0944	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0412
Hipokalcemia	7/182 (3,8%)	3/154 (1,9%)	1,97 (0,52; 7,51) p = 0,3181	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,2940
Bezsenność	7/182 (3,8%)	4/154 (2,6%)	1,48 (0,44; 4,96) p = 0,5247	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5148
Biegunka	6/182 (3,3%)	6/154 (3,9%)	0,85 (0,28; 2,57) p = 0,7682	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7695
Leukopenia	6/182 (3,3%)	5/154 (3,2%)	1,02 (0,32; 3,26) p = 0,9795	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9795
Limfopenia	6/182 (3,3%)	3/154 (1,9%)	1,69 (0,43; 6,65) p = 0,4514	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4356
Zmniejszona liczba płytek krwi	6/182 (3,3%)	3/154 (1,9%)	1,69 (0,43; 6,65) p = 0,4514	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4356
Wysypka	4/182 (2,2%)	5/154 (3,2%)	0,68 (0,19; 2,48) p = 0,5555	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5589
Zmniejszona liczba neutrofilii	4/182 (2,2%)	1/154 (0,6%)	3,38 (0,38; 29,96) p = 0,2732	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2209

AEs ≥ 3 stopnia	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Duszność	4/182 (2,2%)	4/154 (2,6%)	0,85 (0,22; 3,33) p = 0,8110	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8120
Omdlenie	3/182 (1,6%)	2/154 (1,3%)	1,27 (0,21; 7,50) p = 0,7925	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7900
AESI				
Niewydolność serca	6/182 (3,3%)	3/154 (1,9%)	1,69 (0,43; 6,65) p = 0,4514	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4356
Choroba niedokrwienna serca	9/182 (4,9%)	2/154 (1,3%)	3,81 (0,84; 17,36) p = 0,0841	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0485
Ostra niewydolność nerek	6/182 (3,3%)	5/154 (3,2%)	1,02 (0,32; 3,26) p = 0,9795	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9795
≥ 2 linie wcześniejszej terapii[®]; publikacja Dimopoulos 2017b				
AEs ≥ 3 stopnia ogółem	174*/212 (81,9%)	194*/239 (81,3%)	1,01 (0,93; 1,10) p = 0,8045	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,8045
Neutropenia	68/210 (32,4%)	69/235 (29,4%)	0,83 (0,64; 1,08) p = 0,1662	-0,07 (-0,18; 0,03) p = 0,1664
Niedokrwistość	39/210 (18,6%)	37/235 (15,7%)	0,89 (0,60; 1,32) p = 0,5705	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,5718
Małopłytkowość	37/210 (17,6%)	30/235 (12,8%)	1,04 (0,68; 1,61) p = 0,8462	0,01 (-0,08; 0,09) p = 0,8459
Zapalenie płuc	27/210 (12,9%)	25/235 (10,6%)	0,91 (0,55; 1,51) p = 0,7239	-0,01 (-0,09; 0,06) p = 0,7247
Hipofosfatemia	15/210 (7,1%)	10/235 (4,3%)	1,27 (0,59; 2,74) p = 0,5444	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5390
Hipokaliemia	23/210 (11,0%)	8/235 (3,4%)	2,43 (1,12; 5,28) p = 0,0246	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 14 (8; 68) p = 0,0145
Zmęczenie	17/210 (8,1%)	15/235 (6,4%)	0,96 (0,50; 1,86) p = 0,9010	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,9012
Hiperglikemia	9/210 (4,3%)	8/235 (3,4%)	0,95 (0,38; 2,41) p = 0,9171	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,9173
Zaćma	5/210 (2,4%)	6/235 (2,6%)	0,71 (0,22; 2,27) p = 0,5574	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5607
Zatorowość płucna	4/210 (1,9%)	5/235 (2,1%)	0,68 (0,19; 2,48) p = 0,5555	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5589
RTI	8/210 (3,8%)	5/235 (2,1%)	1,35 (0,45; 4,05) p = 0,5882	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5817
Astenia	7/210 (3,3%)	3/235 (1,3%)	1,97 (0,52; 7,51) p = 0,3181	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,2940
Nadciśnienie tętnicze	10/210 (4,8%)	6/235 (2,6%)	1,41 (0,52; 3,79) p = 0,4957	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4869

AEs ≥ 3 stopnia	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipokalcemia	6/210 (2,9%)	3/235 (1,3%)	1,69 (0,43; 6,65) p = 0,4514	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4356
Bezsenność	4/210 (1,9%)	7/235 (3,0%)	0,48 (0,14; 1,62) p = 0,2390	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2404
Biegunka	9/210 (4,3%)	10/235 (4,3%)	0,76 (0,32; 1,83) p = 0,5415	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,5444
Leukopenia	6/210 (2,9%)	11/235 (4,7%)	0,46 (0,17; 1,22) p = 0,1187	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1182
Limfopenia	5/210 (2,4%)	5/235 (2,1%)	0,85 (0,25; 2,87) p = 0,7886	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,7897
Zmniejszona liczba płytek krwi	6/210 (2,9%)	6/235 (2,6%)	0,85 (0,28; 2,57) p = 0,7682	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7695
Wysypka	1/210 (0,5%)	1/235 (0,4%)	0,85 (0,05; 13,42) p = 0,9057	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9062
Zmniejszona liczba neutrofilii	8/210 (3,8%)	10/235 (4,3%)	0,68 (0,27; 1,67) p = 0,3979	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4014
Duszność	7/210 (3,3%)	3/235 (1,3%)	1,97 (0,52; 7,51) p = 0,3181	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,2940
Omdlenie	2/210 (1,0%)	8/235 (3,4%)	0,21 (0,05; 0,98) p = 0,0473	-0,04 (-0,08; 0,00) NNH = 25 (13; 361) p = 0,0355
AESI				
Niewydolność serca	9/210 (4,3%)	4/235 (1,7%)	1,90 (0,60; 6,06) p = 0,2758	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2534
Choroba niedokrwienna serca	4/210 (1,9%)	6/235 (2,6%)	0,56 (0,16; 1,96) p = 0,3681	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3716
Ostra niewydolność nerek	7/210 (3,3%)	7/235 (3,0%)	0,85 (0,30; 2,36) p = 0,7495	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7508
frailty index: 0 (grupa fit); publikacja Facon 2020				
AEs ≥ 3 stopnia ogółem	102/115 (89%)	96/114 (84%)	1,05 (0,95; 1,17) p = 0,3227	0,04 (-0,04; 0,13) p = 0,3205
AEs ≥ 3 stopnia specjalnego zainteresowania#				
Neuropatia obwodowa	4/115 (3%)	1/114 (1%)	3,97 (0,45; 34,94) p = 0,2147	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1753
Ostra niewydolność nerek	5/115 (4%)	3/114 (3%)	1,65 (0,40; 6,75) p = 0,4845	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4785
Niewydolność serca	5/115 (4%)	2/114 (2%)	2,48 (0,49; 12,51) p = 0,2720	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2521
Choroba niedokrwienna serca	4/115 (3%)	3/114 (3%)	1,32 (0,30; 5,77) p = 0,7108	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7095
Nadciśnienie płucne	0/115 (0,0%)	0/114 (0,0%)	0,99 (0,02; 49,54) p = 0,9965	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000

AEs ≥ 3 stopnia	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadciśnienie tętnicze	11/115 (10%)	1/114 (1%)	10,90 (1,43; 83,08) p = 0,0211	0,09 (0,03; 0,14) NNH = 12 (7; 33) p = 0,0025
frailty index: ≥ 2 (grupa <i>frail</i>); publikacja <i>Facon 2020</i>				
AEs ≥ 3 stopnia ogółem	86/92 (93%)	94/100 (94%)	0,99 (0,92; 1,07) p = 0,8816	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8816
AEs ≥ 3 stopnia specjalnego zainteresowania#				
Neuropatia obwodowa	2/92 (2%)	5/100 (5%)	0,43 (0,09; 2,19) p = 0,3122	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2876
Ostra niewydolność nerek	3/92 (3%)	6/100 (6%)	0,54 (0,14; 2,11) p = 0,3784	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3630
Niewydolność serca	9/92 (10%)	1/100 (1%)	9,78 (1,26; 75,72) p = 0,0289	0,09 (0,02; 0,15) NNH = 12 (7; 42) p = 0,0069
Choroba niedokrwienna serca	7/92 (8%)	4/100 (4%)	1,90 (0,58; 6,29) p = 0,2918	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2869
Nadciśnienie płucne	1/92 (1%)	0/100 (0,0%)	3,26 (0,13; 78,99) p = 0,4678	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4631
Nadciśnienie tętnicze	7/92 (8%)	1/100 (1%)	7,61 (0,95; 60,66) p = 0,0554	0,07 (0,01; 0,12) p = 0,0245

definicja na podstawie klasyfikacji Meddra, zakres wąski (*narrow scope*).

Podgrupy wyróżnione na podstawie czasu wystąpienia nawrotu

AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia wystąpiły z podobną częstością w podgrupach chorych z wczesnym nawrotem choroby i późnym nawrotem, u nieco ponad 80% pacjentów. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w częstości wystąpienia takich AEs u chorych leczonych schematem KRd i Rd. Podobnie, w przypadku AEs prowadzących do zgonu, ryzyko ich wystąpienia nie różniło się znamienne u chorych otrzymujących różne schematy terapii. U chorych z wczesnym nawrotem choroby AEs były przyczyną większego odsetka zgonów (15,2% i 13,0%) niż u chorych z późnym nawrotem choroby (7,3% i 8,3%).

Podgrupy wyróżnione na podstawie liczby linii wcześniejszych terapii

Wśród pacjentów, którzy odbyli 1 wcześniejszą terapię AEs o nasileniu przynajmniej 3 stopnia zaobserwowano u 85,7% chorych leczonych schematem KRd i 79,9% pacjentów leczonych schematem Rd – nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ryzykiem wystąpienia takich AEs pomiędzy grupami. W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między analizowanymi schematami leczenia.

U chorych po co najmniej 2 wcześniejszych liniach terapii AEs wystąpiły w podobnej częstości wśród leczonych schematem KRd i Rd kolejno u 81,9% pacjentów oraz u 81,3% pacjentów. Jedyne istotne statystycznie różnice między grupami KRd vs Rd wykazano dla częstości występowania hipokaliemii, którą raportowano znamienne częściej w grupie KRd: 11,0% vs 3,4%, RR = 2,43 (95% CI: 1,12; 5,28), p = 0,0246, NNH = 14 (95% CI: 8; 68), p = 0,0145, oraz omdlenia, które z kolei wystąpiło w tej grupie istotnie rzadziej: 1,0% vs 3,4%, RR = 0,21 (95% CI: 0,05; 0,98), p = 0,0473, NNT = 25 (95% CI: 13; 361), p = 0,0355. Obserwowane różnice pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia AESI nie były statystycznie znamienne.

Podgrupy wyróżnione na podstawie ryzyka cytogenetycznego

Zdarzenia niepożądane o nasileniu przynajmniej 3 stopnia wystąpiły z podobną częstością w podgrupach wysokiego, standardowego i nieokreślonego ryzyka cytogenetycznego. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami chorych leczonych schematem KRd i Rd w częstości występowania takich AEs. Zgony w okresie 30 dni od ostatniej dawki leczenia raportowano u kilku do 11% chorych, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku ich wystąpienia.

Podgrupy wyróżnione na podstawie stanu pacjenta *frailty index*

U chorych o *frailty index* równym 0 (grupa *fit*) AEs o nasileniu przynajmniej 3 stopnia wystąpiły u 89% chorych leczonych schematem KRd i 84% pacjentów leczonych schematem Rd. Z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości raportowanych AEs przynajmniej 3 stopnia. Nadciśnienie tętnicze stwierdzano znamienne częściej w grupie KRd niż Rd, 10% vs 1%, RR = 10,90 (95% CI: 1,43; 83,08), NNH = 12 (95% CI: 7; 33), p = 0,0211. Z kolei u chorych z *frailty index*: ≥ 2 (grupa *frail*) AEs ≥ 3 stopnia raportowano u 93% pacjentów leczonych KRd i 94% pacjentów otrzymujących Rd. Jedyne dla niewydolności serca wykazano statystycznie znamienne różnice między grupami w częstości występowania, 10% vs 1%, RR = 9,78 (95% CI: 1,26; 75,72), NNH = 12 (95% CI: 7; 42), p = 0,0289.

15.3.5.2 Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie wcześniejszego ASCT

W poniższej tabeli przedstawiono dane z publikacji *Hari 2017* na temat odsetka chorych z zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia oraz klasyfikowanymi jako specjalnego zainteresowania (AESI) ≥ 3 stopnia. Podano również informacje dotyczące powodów z jakich leczenia zostało przerwane. Dane zostały przedstawione dla dwóch grup pacjentów (KRd vs Rd) zebranych w trzech podgrupach: pacjentów, u

których zastosowano w przeszłości ASCT, pacjentów z pierwszym nawrotem choroby po ASCT w I linii terapii i pacjentów, u których nie stosowano w przeszłości ASCT.

Tabela 97. Zdarzenia niepożądane – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego zastosowania ASCT; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Hari 2017)*.

Zdarzenie niepożądane	KRd, n*/N (%)	Rd, n*/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci, u których zastosowano w przeszłości ASCT				
AEs ≥ 3	187/215 (87%)	177/224 (79%)	1,10 (1,01; 1,20) p = 0,0270	0,08 (0,01; 0,15) NNH = 13 (7; 102) p = 0,0254
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania o nasileniu ≥ 3 stopnia				
Niedokrwistość	39/215 (18%)	38/224 (17%)	1,07 (0,71; 1,60) p = 0,7462	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7463
Małopłytkowość	43/215 (20%)	29/224 (13%)	1,54 (1,00; 2,38) p = 0,0486	0,07 (0,00; 0,14) NNH = 15 (8; 761) p = 0,0458
Neutropenia	73/215 (34%)	65/224 (29%)	1,17 (0,89; 1,54) p = 0,2663	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2652
Nadciśnienie	9/215 (4%)	4/224 (1,8%)	2,34 (0,73; 7,50) p = 0,1510	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1402
Neuropatia obwodowa [^]	6/215 (3%)	4/224 (1,8%)	1,56 (0,45; 5,46) p = 0,4843	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4822
Niewydolność serca [^]	4/215 (2%)	3/224 (1,3%)	1,39 (0,31; 6,13) p = 0,6645	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6640
Ostra niewydolność nerek [^]	6/215 (3%)	4/224 (1,8%)	1,56 (0,45; 5,46) p = 0,4843	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4822
Pacjenci z pierwszym nawrotem choroby po ASCT w I linii terapii				
AEs ≥ 3	80/88 (91%)	64/78 (82%)	1,11 (0,98; 1,25) p = 0,1025	0,09 (-0,02; 0,19) p = 0,0957
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania o nasileniu ≥ 3 stopnia				
Niedokrwistość	14/88 (16%)	16/78 (21%)	0,78 (0,41; 1,48) p = 0,4430	-0,05 (-0,16; 0,07) p = 0,4436
Małopłytkowość	15/88 (17%)	12/78 (16%)	1,11 (0,55; 2,22) p = 0,7726	0,02 (-0,10; 0,13) p = 0,7717
Neutropenia	27/88 (31%)	20/78 (25%)	1,20 (0,73; 1,96) p = 0,4741	0,05 (-0,09; 0,19) p = 0,4697
Nadciśnienie	4/88 (5%)	1/78 (1,3%)	3,55 (0,40; 31,05) p = 0,2530	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2024
Neuropatia obwodowa [^]	4/88 (5%)	1/78 (1,3%)	3,55 (0,40; 31,05) p = 0,2530	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2024
Niewydolność serca [^]	0/88 (0,0%)	1/78 (1,3%)	0,30 (0,01; 7,16) p = 0,4538	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4581

Zdarzenie niepożądane	KRd, n*/N (%)	Rd, n*/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ostra niewydolność nerek [^]	1/88 (1,1%)	1/78 (1,3%)	0,89 (0,06; 13,93) p = 0,9316	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9318
Pacjenci, u których nie stosowano w przeszłości ASCT				
AEs ≥ 3	140/177 (79%)	135/165 (82%)	0,97 (0,87; 1,07) p = 0,5255	-0,03 (-0,11; 0,06) p = 0,5252
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania o nasileniu ≥ 3 stopnia				
Niedokrwistość	32/177 (18%)	28/165 (17%)	1,07 (0,67; 1,69) p = 0,7876	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,7873
Małopłytkowość	21/177 (12%)	18/165 (11%)	1,09 (0,60; 1,97) p = 0,7813	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7809
Neutropenia	42/177 (24%)	36/165 (22%)	1,09 (0,74; 1,61) p = 0,6742	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6735
Nadciśnienie	9/177 (5%)	3/165 (1,8%)	2,80 (0,77; 10,15) p = 0,1180	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,0942
Neuropatia obwodowa [^]	4/177 (2%)	8/165 (5%)	0,47 (0,14; 1,52) p = 0,2053	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1980
Niewydolność serca [^]	11/177 (6%)	3/165 (2%)	3,42 (0,97; 12,04) p = 0,0557	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0356
Ostra niewydolność nerek [^]	5/177 (3%)	8/165 (5%)	0,58 (0,19; 1,75) p = 0,3345	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3317

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] definicja na podstawie klasyfikacji Meddra, zakres wąski (*narrow scope*).

Ogółem zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia u pacjentów, u których zastosowano w przeszłości ASCT stwierdzono istotnie częściej w grupie KRd: 87% vs 79%, RR = 1,10 (95% CI: 1,01; 1,20), p = 0,0270, NNH = 13 (95% CI: 7; 102), p = 0,0254.

W większości odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania stopnia ≥ 3 wśród pacjentów nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ryzykiem ich wystąpienia w grupie KRd i Rd. Istotnie częściej po stronie KRd stwierdzono zdarzenie związane z małopłytkowością – ryzyko wystąpienia ogólnie takich zdarzeń było ponad 1,5-krotnie wyższe w grupie KRd w porównaniu z grupą Rd: RR = 1,54 (95% CI: 1,00; 2,38), p = 0,0486, NNH = 15 (95% CI: 8; 761), p = 0,0458.

W podgrupie pacjentów z pierwszym nawrotem choroby po ASCT w I linii terapii ogółem AEs o ≥ 3 stopniu zaobserwowano odpowiednio 99% i 91% oraz 82% w grupach KRd i Rd, jednak nie stwierdzono by obserwowane różnice w ryzyku wystąpienia były znamienne statystycznie. W pozostałych przypadkach zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.

W populacji, w której nie stosowano w przeszłości ASCT AEs o stopniu ≥ 3 nieco częściej obserwowano je w grupie Rd (79% KRd vs 82% Rd), jednak różnice nie były istotne statystycznie.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

15.3.5.3 Analiza w podgrupach – zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia

W publikacji *Mateos 2018* przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa w podgrupie chorych z wczesnym nawrotem choroby oraz późnym nawrotem. W obu podgrupach częstość zakończenia leczenia z powodu AEs była podobna u chorych leczonych schematem KRd i chorych otrzymujących schemat Rd. U pacjentów z wczesnym nawrotem choroby odsetki takich AEs wyniosły około 30%, a w podgrupie z późnym nawrotem choroby – około 25%.

W publikacji *Facon 2020* przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie stanu pacjenta *frailty index* obliczanego za pomocą algorytmu IMWG. Pacjenci z punktacją 0, 1 lub ≥ 2 zostali sklasyfikowani odpowiednio jako sprawni (*fit*), pośredni (*intermediate*) lub wrażli (*frail*). Raportowane AEs doprowadziły do zakończenia leczenia u 33% vs 30% chorych leczonych KRd vs Rd w podgrupie chorych z *frailty index* równym 0 i odpowiednio u 37% vs 43% chorych w podgrupie chorych ze wskaźnikiem równym ≥ 2 . Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości AEs prowadzących do zakończenia leczenia.

Natomiast w publikacji *Avet-Loiseau 2016* przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych ze względu na poziom ryzyka cytogenetycznego: wysokiego, standardowego i o nieznanym statusie. Dla żadnej z wyróżnionych podgrup nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami leczonymi KRd vs Rd w częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia. Zdarzenia takie raportowano z podobną częstością, wynoszącą około dwadzieścia kilka procent.

Szczegółowe dane tej analizy zawiera tabela poniżej.

Tabela 98. AEs prowadzące do zakończenia leczenia – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czasu wystąpienia nawrotu, *frailty index*; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Mateos 2018, Facon 2020, Avet-Loiseau 2016)*.

AEs prowadzące do zakończenia leczenia	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Czas wystąpienia nawrotu choroby; publikacja <i>Mateos 2018</i>				
Wczesny (<i>Early Relapsers</i>)	33/112 (29,5%)	29/100 (29,0%)	1,02 (0,67; 1,55) p = 0,9409	0,00 (-0,12; 0,13) p = 0,9408
Późny (<i>Late Relapsers</i>)	66/260 (25,4%)	62/264 (23,5%)	1,08 (0,80; 1,46) p = 0,6130	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,6128
<i>frailty index</i>: 0 (grupa <i>fit</i>); publikacja <i>Facon 2020</i>				
AEs prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	38/115 (33%)	34/114 (30%)	1,11 (0,76; 1,63) p = 0,6003	0,03 (-0,09; 0,15) p = 0,5996

AEs prowadzące do zakończenia leczenia	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs specjalnego zainteresowania prowadzące do zakończenia leczenia ogółem [^]				
Neuropatia obwodowa	2/115 (2%)	0/114 (0,0%)	4,96 (0,24; 102,12) p = 0,2997	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2404
Ostra niewydolność nerek	0/115 (0,0%)	1/114 (1%)	0,33 (0,01; 8,03) p = 0,4963	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4723
Niewydolność serca	0/115 (0,0%)	0/114 (0,0%)	–	–
Choroba niedokrwienna serca	1/115 (1%)	3/114 (3%)	0,33 (0,03; 3,13) p = 0,3344	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3088
Nadciśnienie płucne	0/115 (0,0%)	0/114 (0,0%)	–	–
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia	27/115 (23%)	22/114 (19%)	1,22 (0,74; 2,01) p = 0,4420	0,04 (-0,06; 0,15) p = 0,4399
Mediana czasu trwania leczenia [tygodnie]	102,1	73,5	–	–
Mediana relatywnej intensywności dawki karfilzomibu [%]	93,7	–	–	–
frailty index: ≥ 2 (grupa <i>frail</i>) ; publikacja <i>Facon 2020</i>				
Zdarzenia niepożądane ogółem	34/92 (37%)	43/100 (43%)	0,86 (0,61; 1,22) p = 0,3957	-0,06 (-0,20; 0,08) p = 0,3919
AEs specjalnego zainteresowania prowadzące do zakończenia leczenia ogółem [^]				
Neuropatia obwodowa	0/92 (0,0%)	1/100 (1%)	0,36 (0,01; 8,78) p = 0,5322	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4821
Ostra niewydolność nerek	2/92 (2%)	3/100 (3%)	0,72 (0,12; 4,24) p = 0,7208	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7177
Niewydolność serca	2/92 (2%)	1/100 (1%)	2,17 (0,20; 23,58) p = 0,5232	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5182
Choroba niedokrwienna serca	3/92 (3%)	0/100 (0,0%)	7,60 (0,40; 145,21) p = 0,1777	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1193
Nadciśnienie płucne	0/92 (0,0%)	0/100 (0,0%)	1,09 (0,02; 54,18) p = 0,9670	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia	17/92 (18%)	27/100 (27%)	0,68 (0,40; 1,17) p = 0,1661	-0,09 (-0,20; 0,03) p = 0,1560
Mediana czasu trwania leczenia [tygodnie]	82,4	57,1	–	–
Mediana relatywnej intensywności dawki karfilzomibu [%]	91,2	–	–	–
AEs prowadzące do zakończenia leczenia w podgrupach o różnym poziomie ryzyka cytogenetycznego; publikacja <i>Avet-Loiseau 2016</i>				
Wysokie ryzyko	12/46 (26,1%)	12/51 (23,5%)	1,11 (0,55; 2,22) p = 0,7707	0,03 (-0,15; 0,20) p = 0,7710

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

AEs prowadzące do zakończenia leczenia	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Standardowe ryzyko	33/146 (22,6%)	45/168 (26,8%)	0,84 (0,57; 1,25) p = 0,3942	-0,04 (-0,14; 0,05) p = 0,3898
Nieznany status	57/200 (28,5%)	40/170 (23,5%)	1,21 (0,85; 1,72) p = 0,2814	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2755

^ definicja na podstawie klasyfikacji Meddra, zakres wąski (*narrow scope*).

15.3.5.4 Analiza w podgrupach – podgrupy wyróżnione na podstawie wieku

Informacje o ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub większego stopnia w podziale na podgrupy wyróżnione względem wieku ocenianych pacjentów odnaleziono w dodatkowej publikacji do badania *ASPIRE – Dimopoulos 2017a*.

Tabela 99. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku; KRd vs Rd; badanie *ASPIRE (Dimopoulos 2017a)*.

Badanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wiek < 70 lat				
AEs ≥ 3 stopnia ogółem	236/289 (81,7%)	215/277 (77,6%)	1,05 (0,97; 1,14) p = 0,2336	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2322
Neutropenia	78/289 (27,0%)	77/277 (27,8%)	0,97 (0,74; 1,27) p = 0,8293	-0,01 (-0,08; 0,07) p = 0,8294
Niedokrwistość	45/289 (15,6%)	44/277 (15,9%)	0,98 (0,67; 1,44) p = 0,9184	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9184
Małopłytkowość	44/289 (15,2%)	31/277 (11,2%)	1,36 (0,89; 2,09) p = 0,1597	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1552
Zapalenie płuc	33/289 (11,4%)	25/277 (9,0%)	1,27 (0,77; 2,07) p = 0,3496	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,3465
Hipofosfatemia	26/289 (9,0%)	7/277 (2,5%)	3,56 (1,57; 8,07) p = 0,0024	0,06 (0,03; 0,10) NNH = 16 (10; 38) p = 0,0008
Hipokaliemia	21/289 (7,3%)	12/277 (4,3%)	1,68 (0,84; 3,34) p = 0,1417	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1337
Zmęczenie	16/289 (5,5%)	13/277 (4,7%)	1,18 (0,58; 2,41) p = 0,6497	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6486
Hiperglikemia	12/289 (4,2%)	11/277 (4,0%)	1,05 (0,47; 2,33) p = 0,9131	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9131
Oslabienie (astenia)	7/289 (2,4%)	5/277 (1,8%)	1,34 (0,43; 4,18) p = 0,6118	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6093
Nadciśnienie tętnicze	11/289 (3,8%)	5/277 (1,8%)	2,11 (0,74; 5,99) p = 0,1614	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1473

Badanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Leukopenia	10/289 (3,5%)	9/277 (3,3%)	1,06 (0,44; 2,58) p = 0,8892	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8891
Wysypka	3/289 (1,0%)	0/277 (0,0%)	6,71 (0,35; 129,32) p = 0,2073	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1323
AEs specjalnego zainteresowania				
Niewydolność serca	6/289 (2,1%)	5/277 (1,8%)	1,15 (0,36; 3,73) p = 0,8155	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8151
Niedokrwienność serca	8/289 (2,8%)	7/277 (2,5%)	1,10 (0,40; 2,98) p = 0,8584	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8582
Zator płucny	7/289 (2,4%)	8/277 (2,9%)	0,84 (0,31; 2,28) p = 0,7305	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7305
Ostra niewydolność nerek	9/289 (3,1%)	6/277 (2,2%)	1,44 (0,52; 3,99) p = 0,4853	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4809
Wiek ≥ 70				
AEs ≥ 3 stopnia ogółem	92/103 (89,3%)	99/112 (88,4%)	1,01 (0,92; 1,11) p = 0,8289	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8289
Neutropenia	38/103 (36,9%)	26/112 (23,2%)	1,59 (1,04; 2,42) p = 0,0310	0,14 (0,02; 0,26) NNH = 8 (4; 67) p = 0,0275
Niedokrwistość	25/103 (24,3%)	23/112 (20,5%)	1,18 (0,72; 1,95) p = 0,5116	0,04 (-0,07; 0,15) p = 0,5117
Małopłytkowość	21/103 (20,4%)	17/112 (15,2%)	1,34 (0,75; 2,40) p = 0,3193	0,05 (-0,05; 0,15) p = 0,3183
Zapalenie płuc	16/103 (15,5%)	16/112 (14,3%)	1,09 (0,57; 2,06) p = 0,7973	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,7975
Hipofosfatemia	7/103 (6,8%)	11/112 (9,8%)	0,69 (0,28; 1,72) p = 0,4273	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,4197
Hipokaliemia	16/103 (15,5%)	7/112 (6,3%)	2,49 (1,07; 5,80) p = 0,0351	0,09 (0,01; 0,18) NNH = 11 (6; 103) p = 0,0285
Zmęczenie	14/103 (13,6%)	12/112 (10,7%)	1,27 (0,62; 2,61) p = 0,5190	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5193
Hiperglikemia	8/103 (7,8%)	7/112 (6,3%)	1,24 (0,47; 3,31) p = 0,6634	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,6639
Oslabienie (astenia)	7/103 (6,8%)	3/112 (2,7%)	2,54 (0,67; 9,55) p = 0,1687	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1573
Nadciśnienie tętnicze	6/103 (5,8%)	2/112 (1,8%)	3,26 (0,67; 15,80) p = 0,1419	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1239
Leukopenia	2/103 (1,9%)	7/112 (6,3%)	0,31 (0,07; 1,46) p = 0,1390	-0,04 (-0,10; 0,01) p = 0,1054

Badanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka	2/103 (1,9%)	6/112 (5,4%)	0,36 (0,07; 1,76) p = 0,2074	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,1762
AEs specjalnego zainteresowania				
Niewydolność serca	9/103 (8,7%)	2/112 (1,8%)	4,89 (1,08; 22,12) p = 0,0391	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 15 (8; 103) p = 0,0227
Niedokrwienna choroba serca	5/103 (4,9%)	1/112 (0,9%)	5,44 (0,65; 45,76) p = 0,1193	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,0845
Zator płucny	5/103 (4,9%)	1/112 (0,9%)	5,44 (0,65; 45,76) p = 0,1193	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,0845
Ostra niewydolność nerek	4/103 (3,9%)	6/112 (5,4%)	0,72 (0,21; 2,50) p = 0,6101	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6057

W większości przeprowadzonych porównań, niezależnie od wieku pacjentów obserwowano podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub wyższym. Wśród młodszych (< 70 lat) pacjentów jedyne istotne różnice odnotowano w porównaniu ryzyka wystąpienia hipofosfatemii w grupie KRd w porównaniu do grupy Rd: RR = 3,56 (95% CI: 1,57; 8,07), p = 0,0391, NNH = 15 (95% CI: 8; 103), p = 0,0227 – w przypadku pozostałych ocenianych AEs, w tym tych specjalnego zainteresowania, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Wśród starszych chorych również w większości przypadków nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia ocenianych zdarzeń niepożądanych – wyjątek stanowiły neutropenia oraz hipokaliemia, których ryzyko istotnie wzrastało wśród osób leczonych schematem KRd w tej podgrupie. Wśród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, jedynie w przypadku oceny ryzyka pojawienia się niewydolności serca obserwowano jego istotne zwiększenie po stronie schematu KRd: RR = 4,89 (95% CI: 1,08; 22,12), p = 0,0391, NNH = 15 (95% CI: 8; 103).

15.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 100. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Maiese 2018</i>	<i>Schmitz 2018</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, EMBASE, <i>Biosciences Information Service</i> i <i>Cochrane Library</i> (data wyszukiwania: 1 września 2016 r.) oraz abstrakty od 2014 do 2016 r. z <i>American Society of Hematology</i> , <i>American Society of Clinical Oncology</i> , <i>European Hematology Association</i> <i>European Society for Medical Oncology</i>) oraz referencje przeglądów systematycznych i metaanaliz. Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie zastosowano restrykcji językowych.	Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, EMBASE i <i>Cochrane Library</i> (data wyszukiwania: luty 2017 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy. Podano informacje o restrykcjach językowych, ale nie przedstawiono uzasadnienia.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Selekcja publikacji badań wykonana przez 1 analityka, którą drugi weryfikował w 10%.	Nie podano informacji ile analityków przeprowadziło selekcję badań.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ekstrakcja danych wykonana przez 1 analityka, a zweryfikowana przez drugiego.	Ekstrakcja danych została przeprowadzona przez 3 analityków.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikiem zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

<i>Maiese 2018</i>	<i>Schmitz 2018</i>
Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów.	Nie podano informacji o konflikcie interesów.
NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ

15.5 Opis badań wtórnych - publikacje włączone do raportu

- Maiese 2018** Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine J-G, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe . Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Clin Ther 2018; 40(3):480-4,94E+25
- Schmitz 2018** Schmitz S, Maguire Á, Morris J, Ruggeri K, Haller E, Kuhn I, Leahy J, Homer N, Khan A, Bowden J, Buchanan V, O'Dwyer M, Cook G, Walsh . The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. BMC Med Res Methodol 2018; 18(1):66

15.6 Opis badań wtórnych - publikacje wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Arcuri LJ, Americo A. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. Ann Hematol 2021; 100(3):725-734
- Dhakal B, Narra RK, Giri S, Szabo A, Smunt TL, Ghose S, Pathak LK, Aryal M, Hamadani M, Chhabra S, Janz S, D'Souza A, Hari P. Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. Cancer 2020; 126(12):2791-2801
- Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, Fahrback K, Gaudig M, Slavcev M, Dearden L, Lam . A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018; 18(3):163-173000000
- Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos M. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. Expert Opin Pharmacother 2016; 17(16):2165-2177
- Hoy S. Carfilzomib Triple Combination Therapy: A Review in Relapsed Multiple Myeloma. Target Oncol 2016; 11(2):255-262
- Larocca A, Mina R, Gay F, Brinthen S, Boccadoro . Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. Oncotarget 2017; 8(36):60656-60672
- Liu J, Yang H, Liang X, Wang Y, Hou J, Liu Y, Wang J, Zhou . Meta-analysis of the efficacy of treatments for newly
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, którego celem była ocena leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego schematami terapii opartych na bortezomibie i lenalidomidzie; w ramach prezentowanej metaanalizy sieciowej nie przedstawiono wyników porównania KRd z wybranymi komparatorami (poza Rd)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, którego celem była ocena związku skuteczności leczenia, bezpieczeństwa i kosztów terapii u chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka mnogiego; w ramach prezentowanej metaanalizy sieciowej bayesowskiej nie przedstawiono wyników porównania KRd z wybranymi komparatorami (poza Rd)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, którego celem było porównanie skuteczności leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego schematami obejmującymi leki immunomodulujące; w ramach prezentowanej metaanalizy sieciowej nie przedstawiono wyników porównania KRd z wybranymi komparatorami (poza Rd)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat aktualnych metod leczenia niewydolności nerek z powodu MM; w opracowaniu nie wykonano metaanalizy sieciowej prezentującej wyniki porównania KRd z wybranymi komparatorami (poza Rd)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat terapii trójlekowej z udziałem karfilzomibu; w opracowaniu nie wykonano metaanalizy sieciowej prezentującej wyniki porównania KRd z wybranymi komparatorami (poza Rd)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, którego celem było przedstawienie roli nowych leków: immunomodulatorów drugiej generacji (pomalidomid), inhibitorów proteasomu (karfilzomib, iksazomib), przeciwciał monoklonalnych oraz inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu szpiczaka mnogiego, w szczególności w skojarzeniach wielolekowych; nie przedstawiono szczegółów pozwalających zaklasyfikować przegląd jako systematyczny.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający terapie u chorych z NDMM i RRMM; w

diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma with del(17p). *Oncotarget* 2017; 8(37):62435-62444

Luo X-W, Du X-Q, Li J-L, Liu X-P, Meng X-. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: An updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manage Res* 2018; 10:2817-2823

Mohyuddin GR, Hampton J, Aziz M, Khuder S, Malik S, McClune B, Abdallah A. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(7):489-496

Morabito F, Zamagni E, Conticello C, Pavone V, Palmieri S, Bringhen S, Galli M, Mangiacavalli S, Derudas D, Rossi E, Ria R, Catalano L, Tacchetti P, Mele G, Donatella Vincelli I, Antonia Martino E, Vigna E, Botta C, Bruzzese A, Mele A, Pantani L, Rocchi S, Garibaldi B, Cascavilla N, Ballanti S, Tripepi G, Frigeri F, Pia Falcone A, Cangialosi C, Reddicono G, Farina G, Barone M, Rizzello I, Musto P, De Stefano V, Musso M, Teresa Petrucci M, Offidani M, Neri A, Di Renzo N, Di Raimondo F, Boccadoro M, Cavo M, Gentile M. Adjusted comparison between elotuzumab and carfilzomib in combination with lenalidomide and dexamethasone as salvage therapy for multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* 2022; 108(3):178-189.

Mushtaq A, Kapoor V, Latif A, Iftikhar A, Zahid U, McBride A, Abraham I, Riaz IB, Anwer . Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 125:1-11

Weisel K, Ludwig H, Rieth A, Lebioda A, Goldschmidt . Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data. *Qual Life Res* 2020; 29(1):69-79

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

Zou Y, Ma X, Yu H, Hu C, Fan L, Ran . Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma:

opracowaniu nie wykonano metaanalizy sieciowej prezentującej wyniki porównania KRd z wybranymi komparatorami (poza Rd)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny przedstawiający dane na temat porównania różnych terapii w leczeniu chorych z MM poddanych wcześniejszemu leczeniu; w ramach przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wyniki KRd z wybranymi w niniejszej analizie komparatorami nie zaprezentowano w postaci bezpośredni wartości HR lub ORR między nimi, a jedynie jako HR względem referencyjnej interwencji – deksametazonu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena skuteczności nowych schematów leczenia skojarzonego u chorych ze szpiczakiem mnogim opornym na lenalidomid; w opracowaniu nie wykonano metaanalizy sieciowej prezentującej wyniki porównania KRd z wybranymi komparatorami (poza Rd)

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, którego celem było porównanie terapii skojarzonej elotuzumabem lub karfilzomibem z lenalidomidem i deksametazonem (Erd vs KRd) w ramach leczenia ratunkowego u chorych na szpiczaka mnogiego; w analizie uwzględniono 5 retrospektywnych badań kohortowych, w tym 4 dotyczące KRd opisane w niniejszym raporcie (Conticello 2019, Palmieri 2020, Mele 2021, Rocchi 2021); nie zawarto szczegółów pozwalających zaklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny przedstawiający ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii MM opartych na karfilzomibie; w opracowaniu nie wykonano metaanalizy sieciowej prezentującej wyniki porównania KRd z wybranymi komparatorami (poza Rd)

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, którego celem było porównanie wpływu terapii opartych na karfilzomibie i leczenia zawierającego daratumumab na jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego; wykorzystano dane z 4 badań RCT (ASPIRE, ENDEAVOR, POLLUX, CASTOR) pochodzące z dokumentów German Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss); nie przedstawiono szczegółów pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający skojarzenia z udziałem karfilzomibu/iksazomibu u chorych z RRMM; w opracowaniu nie wykonano metaanalizy sieciowej prezentującej wyniki porównania KRd z wybranymi komparatorami (poza Rd)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający monoterapię lub skojarzenia z udziałem karfilzomibu/pomildomidu u chorych z RRMM; w opracowaniu nie wykonano metaanalizy sieciowej prezentującej

a meta-analysis of 37 trials. *Oncotarget* 2017; 8(24):39805-39817

wyniki porównania KRd z wybranymi komparatorami (poza Rd)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

15.7 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Avet-Loiseau 2016** Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, Dimopoulos MA, Špička I, Masszi T, Hájek R, Rosiñol L, Goranova-Marinova V, Mihaylov G, Maisnar V, Mateos MV, Wang M, Niesvizky R, Oriol A, Jakubowiak A, Minarik J, Palumbo A, Bensinger W, Kukreti V, Ben-Yehuda D, Stewart AK, Obreja M, Moreau . Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016; 128(9):1174-1180
- Byun 2020** Byun J M, Yoon S S, Koh Y, Min C K, Lee J H, Jo J, Park H, Lee J, Kang K W, Lee Y. Incorporating hematopoietic stem-cell transplantation after second-line carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd). *Ther Adv Hematol* 2020; 11:2040620720921046.
- Calafiore 2020** Calafiore V, Giamporcaro S, Conticello C, Romano A, Parisi M, Giuffrida G, Tibullo D, Di Raimondo F, Signorelli S. A real-life survey of venous thromboembolic events occurring in myeloma patients treated in third line with second-generation novel agents. *J Clin Med* 2020; 9(9):1-14
- Chari 2020** Chari A, Richardson PG, Romanus D, Dimopoulos MA, Sonneveld P, Terpos E, Hajek R, Raju A, Palumbo A, Cain LE, Blazer M, Huang H, Farrelly E, Ailawadhi . Real-world outcomes and factors impacting treatment choice in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): a comparison of VRd, KRd, and IRd. *Expert Rev Hematol* 2020; 13(4):421-433
- Chari 2018** Chari A, Stewart AK, Russell SD, Moreau P, Herrmann J, Banchs J, Hajek R, Groarke J, Lyon AR, Batty GN, Ro S, Huang M, Iskander KS, Lenihan . Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv* 2018; 2(13):1633-1644
- Conticello 2019** Conticello C, Romano A, Del Fabro V, Martino E A, Calafiore V, Sapienza G, Leotta V, Parisi M S, Markovic U, Garibaldi B, Leotta S, Cotzia E, Innao V, Mannina D, Neri S, Musso M, Scalone R, Cangialosi C, Acquaviva F, Cardinale G, Merenda A, Maugeri C, Uccello G, Poidomani M, Longo G, Carlisi M, Tibullo D, Di Raimondo F. Feasibility, Tolerability and Efficacy of Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Refractory Myeloma Patients: A Retrospective Real-Life Survey of the Sicilian Myeloma Network. *J Clin Med* 2019; 8(6)
- Davies 2021** Davies F, Rifkin R, Costello C, Morgan G, Usmani S, Abonour R, Palumbo A, Romanus D, Hajek R, Terpos E, Cherepanov D, Stull DM, Huang H, Leleu X, Berdeja J, Lee HC, Weisel K, Thompson M, Boccadoro M, Zonder J, Cook G, Puig N, Vela-Ojeda J, Farrelly E, Raju A, Blazer M, Chari . Real-world comparative effectiveness of triplets containing bortezomib (B), carfilzomib (C), daratumumab (D), or ixazomib (I) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the US. *Ann Hematol* 2021; 100(9):2325-2337
- Dimopoulos 2018** Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, Mateos MV, Obreja M, Blaedel J, Moreau . Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *J Hematol Oncol* 2018; 11(1):49
- Dimopoulos 2017a** Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel D, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak A, San-Miguel J, Ludwig H, Palumbo A, Obreja M, Aggarwal S, Moreau . Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 2017; 177(3):404-413

- Dimopoulos 2017b** Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel D, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak A, San-Miguel J, Ludwig H, Ro S, Aggarwal S, Moreau P, Palumbo . Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer J* 2017; 7(4):e554
- Duarte 2021** Duarte PJ, Schutz NP, Ochoa P, Yantorno S, Orlando S, Lopresti S, Zabaljauregui S, Aizpuru F, Shanley C, Giannini E, Garate G, Foncuberta C, Milone J, Riveros D, Fantl . Real-world outcomes for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma patients with lenalidomide-dexamethasone combinations in a Latin American country. A retrospective cohort study from grupo argentino de mieloma múltiple. *Expert Rev Hematol* 2021; 14(3):315-322
- Facon 2020** Facon T, Niesvizky R, Mateos MV, Siegel D, Rosenbaum C, Brinthen S, Weisel K, Ho PJ, Ludwig H, Kumar S, Wang K, Obreja M, Yang Z, Klippel Z, Mezzi K, Goldrick A, Tekle C, Dimopoulos M. Efficacy and safety of carfilzomib-based regimens in frail patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Adv* 2020; 4(21):5449-5459
- Hari 2017** Hari P, Mateos MV, Abonour R, Knop S, Bensinger W, Ludwig H, Song K, Hajek R, Moreau P, Siegel DS, Feng S, Obreja M, Aggarwal SK, Iskander K, Goldschmidt . Efficacy and safety of carfilzomib regimens in multiple myeloma patients relapsing after autologous stem cell transplant: ASPIRE and ENDEAVOR outcomes. *Leukemia* 2017; 31(12):2630-2641
- Kawaji-Kanayama 2022** Kawaji-Kanayama Y, Kobayashi T, Muramatsu A, Uchiyama H, Sasaki N, Uoshima N, Nakao M, Takahashi R, Shimura K, Kaneko H, Kiyota M, Wada K, Chinen Y, Hirakawa K, Fuchida SI, Shimazaki C, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Tsukamoto T, Shimura Y, Horiike S, Taniwaki M, Kuroda . Prognostic impact of resistance to bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, prospective, observational study in Asian patients. *Cancer Rep (Hoboken)* 2022; 5(2):e1476
- Lee 2021** Lee JH, Park Y, Kang KW, Lee JJ, Lee HS, Eom HS, Do YR, Kim JS, Yoon SS, Shin DY, Koh Y, Kim KH, Lee WS, Jo JC, Lee YJ, Lee JY, Kim DS, Shim H, Chang MH, Kim SH, Min C. Carfilzomib in addition to lenalidomide and dexamethasone in Asian patients with RRMM outside of a clinical trial. *Ann Hematol* 2021; 100(8):2051-2059
- Martino 2022** Martino E A, Conticello C, Zamagni E, Pavone V, Palmieri S, Musso M, Tacchetti P, Mele A, Catalano L, Vigna E, Bruzzese A, Mendicino F, Botta C, Vincelli I D, Farina G, Barone M, Cangialosi C, Mancuso K, Rizziello I, Rocchi S, Falcone A P, Mele G, Reddicono G, Garibaldi B, Iaccino E, Tripepi G, Gamberi B, Di Raimondo F, Musto P, Neri A, Cavo M, Morabito F, Gentile M. Carfilzomib combined with lenalidomide and dexamethasone (KRd) as salvage therapy for multiple myeloma patients: italian, multicenter, retrospective clinical experience with 600 cases outside of controlled clinical trials. *Hematol Oncol* 2022
- Mateos 2018** Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J, Mikhael J, DeCosta L, Zhou L, Obreja M, Bladedel J, Szabo Z, Leleu . Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol* 2018; 36(2):463-470
- Mele 2021** Mele A, Prete E, De Risi C, Citiso S, Greco G, Falcone AP, Sanpaolo G, Mele G, Giannotta A, Vergine C, Reddicono G, Palazzo G, Sabatelli S, Germano C, Miccolis R, Curci P, Palumbo G, Offidani M, Rizzi R, Cascavilla N, Pastore D, Di Renzo N, Mazza P, Tarantini G, Guarini A, Capalbo S, Specchia G, Greco A, De Francesco R, Sibilla S, Tonialini L, Morciano MR, Pavone . Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience of Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol* 2021; 100(2):429-436

- Onda 2022** Onda Y, Kanda J, Kaneko H, Shimura Y, Fuchida S I, Nakaya A, Itou T, Yamamura R, Tanaka H, Shibayama H, Shimazu Y, Uchiyama H, Yoshihara S, Adachi Y, Matsuda M, Hanamoto H, Uoshima N, Kosugi S, Ohta K, Yagi H, Kanakura Y, Matsumura I, Hino M, Nomura S, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Kuroda J. Real-world effectiveness and safety analysis of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone and carfilzomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter retrospective analysis. *Ther Adv Hematol* 2022; 13:20406207221104584
- Palmieri 2020** Palmieri S, Rocco S, Vitagliano O, Catalano L, Cerchione C, Vincelli ID, Scopelliti A, Gentile M, Farina G, Barone M, Gagliardi A, Esposito D, Arcamone M, Amico V, Fontana R, Sementa A, Sica A, Svanera G, Pane F, Ferrara . KRd (carfilzomib and lenalidomide plus dexamethasone) for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma in the real-life: a retrospective survey in 123 patients. *Ann Hematol* 2020; 99(12):2903-2909
- Rocchi 2021** Rocchi S, Tacchetti P, Pantani L, Mancuso K, Rizzello I, di Giovanni Bezzi C, Scalese M, Dozza L, Marzocchi G, Martello M, Barilà G, Antonioli E, Staderini M, Buda G, Petrini M, Cea M, Quaresima M, Furlan A, Bonalumi A, Cavo M, Zamagni . A real-world efficacy and safety analysis of combined carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol Oncol* 2021; 39(1):41-50
- Siegel 2018** Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, San-Miguel J, Obreja M, Blaedel J, Stewart A. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2018; 36(8):728-734
- Steinmetz 2020** Steinmetz HT, Singh M, Lebioda A, Gonzalez-McQuire S, Rieth A, Schoehl M, Poenisch . Patient Characteristics and Outcomes of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Patients Treated with Proteasome Inhibitors in Germany. *Oncol Res Treat* 2020; 43(9):449-459
- Stewart 2016** Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiňol L, Siegel DS, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Buchanan J, Cocks K, Yang X, Xing B, Zojwalla N, Tonda M, Moreau P, Palumbo . Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2016; 34(32):3921-3930
- Stewart 2015** Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiňol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WJ, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo . Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372(01.01.1900):142-152
- Wang 2013** Wang M, Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, Kavalierchik E, Huang M, Orlowski RZ, Niesvizky . 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):3122-3128

15.8 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Baertsch M-A, Fougereau M, Hielscher T, Sauer S, Breitzkreutz I, Jordan K, Müller-Tidow C, Goldschmidt H, Raab M-S, Hillengass J, Giesen J. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone followed by salvage autologous stem cell transplant with or without maintenance for relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancers* 2021; 13(18)
- Biran N, Siegel D, Berdeja JG, Raje N, Cornell RF, Alsina M, Kovacs T, Fang B, Kimball AS, Landgren J. Weekly carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: A phase 1b study. *Am J Hematol* 2019; 94(7):794-802
- Campioni M, Agirrezabal I, Hajek R, Minarik J, Pour L, Spicka I, Gonzalez-McQuire S, Jandova P, Maisnar J. Methodology and results of real-world cost-effectiveness of carfilzomib in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma using registry data. *Eur J Health Econ* 2020; 21(2):219-233
- Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C, Dhanda DS, Davies FE, Rodriguez-Otero J. Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. *Clin Ther* 2021; 43(11):1983-1996000
- Jagannath S, Abonour R, Durie BGM, Gasparetto C, Hardin JW, Narang M, Terebello HR, Toomey K, Wagner L, Srinivasan S, Kitali A, Yue L, Flick ED, Agarwal A, Rifkin R. Heterogeneity of Second-Line Treatment for Patients With Multiple Myeloma in the Connect MM Registry (2010-2016). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18(7):480-485000
- Li S, Meng XY, Maman STD, Xiao YN, Li J. Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone Plus Elotuzumab or Carfilzomib for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Comparison of Progression-Free Survival with Reconstructed Individual Participant Data. *Biomed Res Int* 2018; 2018:9057823
- Nathwani N, Bell J, Cherepanov D, Sowell FG, Shah R, McCarrier K, Hari P. Patient perspectives on symptoms, health-related quality of life, and treatment experience associated with relapsed/refractory multiple myeloma. *Supportive Care Cancer* 2022
- Niesvizky R, Martin TG 3rd, Bensinger WJ, Alsina M, Siegel DS, Kunkel LA, Wong AF, Lee S, Orlowski RZ, Wang L. Phase 1b dose-escalation study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2013; 19(8):2248-2256
- Reece DE, Masih-Khan E, Atenafu EG, Jimenez-Zepeda VH, McCurdy A, Song K, LeBlanc R, Sebag M, White D, Cherniawsky H, Reiman A, Stakiw J, Louzada ML, Kotb R, Aslam M, Gul E, Venner C. Retrospective study of treatment patterns and outcomes
- Nieodpowiednia interwencja - badanie retrospektywne przeprowadzone w grupie pacjentów chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego poddanych terapii KRd, a następnie autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych z lub bez terapii podtrzymującej
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie fazy 1b przeprowadzone w grupie pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim poddanych terapii KRd; pacjentów poddano terapii KRd w dawkach niezgodnych z poszukiwanymi.
- Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza ekonomiczna dotycząca terapii KRd u chorych na nawrotowego szpiczaka mnogiego oparta na wynikach uwzględnionego w niniejszym raporcie badania ASPIRE oraz wykorzystująca dodatkowo dane dotyczące terapii Rd pochodzące z rejestru Registry of Monoclonal Gammopathies
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie ankietowe przeprowadzone wśród specjalistów hematologii dotyczące terapii lekami trzech klas (leki immunomodulujące, inhibitory proteasomu oraz przeciwciała anty-CD38) stosowanej u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim; brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii KRd
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie opisowe dotyczące charakterystyki leków stosowanych w ramach 2. linii leczenia szpiczaka mnogiego oparte o dane z rejestru Connect MM Registry; brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii KRd
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie porównujące wyniki leczenia terapii KRd vs ERd na podstawie opublikowanych i zrekonstruowanych danych z poziomu poszczególnych pacjentów (IPD, z ang. individual participant data), w tym uwzględnionego w niniejszym raporcie badania ASPIRE (publikacja Stewart 2015)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie przeprowadzone w grupie pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim dotyczące postrzegania objawów choroby, jej leczenia oraz jakości życia; brak wyróżnionych wyników dla osób poddanych terapii KRd
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie fazy 1 przeprowadzone w grupie pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim lub szpiczakiem mnogim z progresją (progressive) poddanych terapii KRd w różnych schematach dawkowania
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie przeprowadzone w grupie pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego po nawrocie choroby, u których stosowano lenalidomid w 1. linii leczenia; celem badania było

- post-lenalidomide for multiple myeloma in Canada. *Eur J Haematol* 2021; 107(4):416-427
- Richez V, Gruchet C, Guidez S, Fouquet G, Azais I, Durand G, Javague V, Brigaud A, Plasse F, Diolez J, Machet A, Moya N, Gardenedy H, Franques P, Bobin A, Levy A, Sabirou F, Bonnin A, Dieval C, Primault S, Barrier J, Fleck E, Bouyier S, Daras C, Princet I, Bauwens D, Legros L, Fuzibet JG, Gil A, Bridoux F, Avet-Loiseau H, Leleu . Carfilzomib weekly 20/56 mg/m² , lenalidomide and dexamethasone for early relapsed refractory multiple myeloma. *Am J Hematol* 2019; 94(1):E17-E20
- Sugiura I, Suzuki K, Ri M, Chou T, Takezako N, Sunami K, Ishida T, Izumi T, Ozaki S, Shumiya Y, Iida . Final results of a phase I study of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for heavily pretreated multiple myeloma. *Int J Hematol* 2020; 111(1):57-64
- Suzuki K, Ri M, Chou T, Sugiura I, Takezako N, Sunami K, Ishida T, Izumi T, Ozaki S, Shumiya Y, Ota K, Iida . Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with heavily pretreated multiple myeloma: A phase 1 study in Japan. *Cancer Sci* 2017; 108(3):461-468
- Wilke T, Mueller S, Bauer S, Pitura S, Probst L, Ratsch BA, Salwender . Treatment of relapsed refractory multiple myeloma: Which new PI-based combination treatments do patients prefer?. *Patient Preference Adherence* 2018; 12:2387-2396
- scharakteryzowanie schematów terapii oraz wyników leczenia; nie wyodrębniono wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii KRd
- Nieodpowiednia interwencja - badanie prospektywne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia KRd w grupie pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym; stosowana dawka karfilzomibu (początkowo 20 mg/m², docelowo 56 mg/m²) była niezgodna z poszukiwaną.
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie fazy 1 przeprowadzone w grupie wcześniej leczonych (mediana: 4 linie) japońskich pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego poddanych terapii KRd
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie fazy 1 przeprowadzone w grupie wcześniej leczonych (mediana: 4 linie) japońskich pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego poddanych terapii KRd
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie ankietowe dotyczące preferencji terapii opartej na inhibitorach proteasomu w grupie pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim; nie przedstawiono wyników skuteczności ani bezpieczeństwa leczenia KRd; dodatkowo wykonano przegląd systematyczny bazy PubMed w poszukiwaniu artykułów dotyczących postrzegania terapii i preferencji związanych z leczeniem u chorych na szpiczaka mnogiego

15.9 Aktualizacja przeglądu systematycznego *Cope 2020* - publikacje włączone do raportu

Luo 2018	Luo X-W, Du X-Q, Li J-L, Liu X-P, Meng X-. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: An updated evidence synthesis by network meta-analysis. <i>Cancer Manage Res</i> 2018; 10:2817-2823
Rücker 2021	Rücker G, Schmitz S, Schwarzer . Component network meta-analysis compared to a matching method in a disconnected network: A case study. <i>Biom J</i> 2021; 63(2):447-461
Schmitz 2018	Schmitz S, Maguire Á, Morris J, Ruggeri K, Haller E, Kuhn I, Leahy J, Homer N, Khan A, Bowden J, Buchanan V, O'Dwyer M, Cook G, Walsh . The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. <i>BMC Med Res Methodol</i> 2018; 18(1):66
van Beurden-Tan 2022	van Beurden-Tan CHY, Sonneveld P, Groot CAU. Multinomial network meta-analysis using response rates: relapsed/refractory multiple myeloma treatment rankings differ depending on the choice of outcome. <i>BMC Cancer</i> . 2022 May 30;22(1):591.

15.10 Aktualizacja przeglądu systematycznego *Cope 2020* - publikacje wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Aguiar PM, de Mendonça Lima T, Colleoni GWB, Storpirtis . Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2017; 113:195-212	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie przeglądów systematycznych z meta-analizą dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL
Arcuri LJ, Americo A. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. <i>Ann Hematol</i> 2021; 100(3):725-734	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, którego celem była ocena leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego schematami terapii opartych na bortezomibie i lenalidomidzie; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL
Ball S, Behera TR, Anwer F, Chakraborty . Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Ann Hematol</i> 2020; 99(6):1265-1271	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, którego celem była ocena ryzyka nefrotoksyczności leczenia obejmującego carfilzomib u chorych ze szpiczakiem mnogim; nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności terapii KRd, a jedynie te, dotyczące bezpieczeństwa leczenia
Botta C, Martino EA, Conticello C, Mendicino F, Vigna E, Romano A, Palumbo GA, Cerchione C, Martinelli G, Morabito F, Di Raimondo F, Gentile . Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. <i>Front Oncol</i> 2021; 11	Nieodpowiednia interwencja - publikacja zawierająca wyniki porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) skuteczności leczenia schematami pozbawionymi lenalidomidu w populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim poddanych wcześniej leczeniu lenalidomidem lub z opornym szpiczakiem mnogim; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL
Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, Synnott PG, Liu S, Russo ET, Pearson SD, Brouwer ED, Ollendorf D. Cost-effectiveness of drugs to treat relapsed/refractory multiple myeloma in the United States. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> 2018; 24(1):29-38b	Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza ekonomiczna dotycząca leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka mnogiego w warunkach systemu opieki zdrowotnej w USA, w ramach której wykorzystano wyniki meta-analizy sieciowej.

Das A, Dasgupta S, Gong Y, Shah UA, Fradley MG, Cheng RK, Roy B, Guha . Cardiotoxicity as an adverse effect of immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors in multiple myeloma: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Hematol Oncol* 2022; 40(2):233-242

Dhakal B, Narra RK, Giri S, Szabo A, Smunt TL, Ghose S, Pathak LK, Aryal M, Hamadani M, Chhabra S, Janz S, D'Souza A, Hari P. Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Cancer* 2020; 126(12):2791-2801

Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, Fahrbach K, Gaudig M, Slavcev M, Dearden L, Lam . A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2018; 18(3):163-173000000

Dolph M, Tremblay G, Gilligan AM, Leong . Network meta-analysis of once weekly selinexor-bortezomib-dexamethasone in previously treated multiple myeloma. *J Health Econ Outcomes Res* 2021; 8(2):26-35

Giri S, Grimshaw A, Bal S, Godby K, Kharel P, Djulbegovic B, Dimopoulos MA, Facon T, Usmani SZ, Mateos M-V, Costa L. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients with High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020; 6(11):1759-1765

Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nagy B, Deák R, Dembrowszky F, Bunduc S, Erőss B, Leiner T, Szakács Z, Alizadeh . Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep* 2021; 11(1):21916

Kumar S, Durie B, Nahi H, Vij R, Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E, Leleu X, Beksac M, Goldschmidt H, Hillengass J, Su Z, Hutton B, Cameron C, Khan I, Lam . Propensity score matching analysis to evaluate the comparative effectiveness of daratumumab versus real-world standard of care therapies for patients with heavily pretreated and refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(1):163-171

Latif A, Kapoor V, Lateef N, Ahsan MJ, Usman RM, Malik SU, Ahmad N, Rosko N, Rudoni J, William P, Khoury J, Anwer . Incidence and management of carfilzomib-induced cardiovascular toxicity; a

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, którego celem była ocena ryzyka kardi toksyczności leczenia obejmującego leki immunomodulujące i inhibitory proteasomu u chorych ze szpiczakiem mnogim; nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności terapii KRd, a jedynie te, dotyczące bezpieczeństwa leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, którego celem była ocena związku skuteczności leczenia, bezpieczeństwa i kosztów terapii u chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka mnogiego; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

Nieodpowiedni komparator - przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, którego celem było porównanie skuteczności leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego schematami obejmującymi leki immunomodulujące; brak wyników porównania z poszukiwanymi komparatorami; przedstawiono zestawienie z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd), w przypadku którego dostępne są wyniki porównania bezpośredniego (badanie ASPIRE).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, którego celem było porównanie skuteczności skojarzenia selineksoru z bortezomibem i deksametazonem względem innych dostępnych terapii w populacji chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego; dla poszukiwanych porównań nie przedstawiono szczegółowych wyników.

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu dodania daratumumabu do podstawowych schematów leczenia szpiczaka mnogiego z cytogenetycznymi czynnikami wysokiego ryzyka; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu dodania daratumumabu do podstawowych schematów leczenia szpiczaka mnogiego; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

Nieodpowiednia interwencja - badanie zawierające wyniki porównania skuteczności leczenia daratumumabem ze standardowymi terapiami u chorych na wcześniej leczonego i opornego szpiczaka mnogiego; wykorzystano metodę propensity score matching analysis; nie przedstawiono porównania terapii KRd z komparatorami z PL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena ryzyka kardi toksyczności leczenia obejmującego karfilzomib u chorych ze szpiczakiem mnogim; nie

systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2021; 21(1):30-45

Leleu X, Beksac M, Chou T, Dimopoulos M, Yoon S-S, Prince HM, Pour L, Shelekhova T, Chari A, Khurana M, Zhang J, Obreja M, Qi M, Oriol A, Siegel . Efficacy and safety of weekly carfilzomib (70 mg/m²), dexamethasone, and daratumumab (KdD70) is comparable to twice-weekly KdD56 while being a more convenient dosing option: a cross-study comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(2):358-367

Li J-L, Fan G-Y, Liu Y-J, Zeng Z-H, Huang J-J, Yang Z-M, Meng X-. Long-term efficacy of maintenance therapy for multiple myeloma: A quantitative synthesis of 22 randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2018; 9(APR)

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

Mohyuddin GR, Hampton J, Aziz M, Khuder S, Malik S, McClune B, Abdallah A-. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2021; 21(7):489-496

Mohyuddin GR, Sigle M, Chandrasekar VT, Aziz M, Abdallah A-O, Shune L, McClune . Impact of anti-CD38 therapy in multiple myeloma with high-risk cytogenetics: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(10):2519-2522

Mushtaq A, Iftikhar A, Hassan H, Lakhani M, Sagar FNU, Kamal A, Zahid U, Ali Z, Razzaq F, Zar MA, Hassan SF, Safdar A, Raychaudhuri S, Anwer . Pomalidomide-Based Regimens for Treatment of Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis of Phase 2 and 3 Clinical Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2019; 19(7):447-461

Rahman MR, Ball S, Paz P, Elmassry M, Vutthikraivit W, Bandyopadhyay D, Lavie CJ, Fonarow G. Heart Failure with Carfilzomib in Patients with Multiple Myeloma: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Card Fail* 2021; 27(5):610-612

Shah C, Bishnoi R, Jain A, Bejjanki H, Xiong S, Wang Y, Zou F, Moreb J. Cardiotoxicity associated with carfilzomib: systematic review and meta-

przedstawiono danych dotyczących skuteczności terapii KRd, a jedynie te, dotyczące bezpieczeństwa leczenia

Nieodpowiednia interwencja - publikacja zawierająca wyniki porównania dwóch schematów leczenia karfilzomib-deksametazon-daratumumab (KdD) o różnych dawkach karfilzomibu na podstawie danych z badań CANDOR i EQUULEUS; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny, którego celem była ocena długoterminowej skuteczności terapii podtrzymującej u chorych na szpiczaka mnogiego; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności leczenia chorych z nowo zdiagnozowanym i nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim z mutacją del(17p); nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL, a jedynie skuteczność terapii KRd i Rd osobno w zależności od obecności mutacji del(17p)

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena skuteczności nowych terapii skojarzonych w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim opornym na lenalidomid; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu terapii anty-CD38 u chorych ze szpiczakiem mnogim charakteryzującym się wysokim ryzykiem cytogenetycznym; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności schematów leczenia opartych na pomalidomidzie u chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena ryzyka występowania niewydolności serca u pacjentów ze szpiczakiem mnogim poddanych terapii karfilzomibem; nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności leczenia, a jedynie odnoszące się do bezpieczeństwa

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena występowania kardi toksyczności związanej ze stosowaniem karfilzomibu; nie przedstawiono danych

- analysis. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(11):2557-2569
- Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, Moreb J. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of 14 trials. *Oncotarget* 2018; 9(34):23704-23717
- Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu . Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 113:249-255
- Wang Y, Li Y, Chai . Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2021; 49(8)
- Warner JL, Yang PC, Alterovitz . Overcoming the straw man effect in oncology: Visualization and ranking of chemotherapy regimens using an information theoretic approach. *JCO Clin Cancer Inform* 2017; 2017(1):1-9
- Waxman AJ, Clasen S, Hwang W-T, Garfall A, Vogl DT, Carver J, O'Quinn R, Cohen AD, Stadtmauer EA, Ky B, Weiss B. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4(3)
- Wongsaengsak S, Kopel J, Behera TR, Chakraborty R, Ball . Infection risk with carfilzomib in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Haematol* 2020; 190(2):e95-e97
- Yarlagadda N, Gundarlapalli S, Sharma S, Suelzer E, Abid MB, Abdallah A-O, Schinke C, Atrash S, Mohan . Hematological and infectious complications with CD38 antigen targeting monoclonal antibody-based therapies in multiple myeloma: A meta-analysis of randomized control trials. *Leuk Res* 2021; 110
- Yates JWT, Cheung SY. A meta-analysis of tumour response and relapse kinetics based on 34,881 patients: A question of cancer type, treatment and line of treatment. *Eur J Cancer* 2021; 150:42-52
- Ye W, Wu X, Liu X, Zheng X, Deng J, Gong . Comparison of monoclonal antibodies targeting CD38, SLAMF7 and PD-1/PD-L1 in combination with Bortezomib/Immunomodulators plus dexamethasone/prednisone for the treatment of multiple myeloma: an indirect-comparison Meta-analyses of efficacy and safety. *Leuk Res* 2021; 110
- dotyczących skuteczności leczenia, a jedynie te odnoszące się do bezpieczeństwa
- Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia obejmujących karfilzomib u chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka mnogiego; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL
- Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności dwulekowych i trójlekowych schematów leczenia u chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka mnogiego; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL
- Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w leczeniu szpiczaka mnogiego; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego głównym celem było opisanie straw man effect, tj. zjawiska powodującego, że nowe badania wydają się bardziej obiecujące, ponieważ oceniane w ramach nich terapie zestawiane są ze schematami, które są porównywalnie nieskuteczne; wykorzystano przykład przewlekłej białaczki szpikowej oraz nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego; dla poszukiwanych porównań nie przedstawiono szczegółowych wyników.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena występowania sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem karfilzomibu u chorych ze szpiczakiem mnogim; nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności leczenia, a jedynie te dotyczące bezpieczeństwa
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena ryzyka występowania zakażeń u chorych ze szpiczakiem mnogim poddanych terapii karfilzomibem; nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności leczenia, a jedynie te dotyczące bezpieczeństwa
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena ryzyka występowania hematologicznych i infekcyjnych powikłań leczenia przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko antygenowi CD38 u chorych na szpiczaka mnogiego; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL
- Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było scharakteryzowanie odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe i nawrotu choroby w różnych typach nowotworów; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL
- Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą (indirect-comparison meta-analysis), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CD38, SLAMF7 i PD-1/PD-L1 z bortezomibem/immunomodulatorami oraz deksametazonem/prednizonem u chorych na szpiczaka mnogiego; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2021; 21(1)

Zhang S, Kulkarni AA, Xu B, Chu H, Kourelis T, Go RS, Wang ML, Bachanova V, Wang . Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: a meta-analysis. *Blood Cancer J* 2020; 10(3)

Zhao F, Yang B, Wang J, Zhang R, Liu J, Yin F, Xu W, He . Incidence and risk of cardiac toxicities in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with carfilzomib. *Drug Des Dev Ther* 2018; 12:1525-1531

Zheng Y, Shen H, Xu L, Feng J, Tang H, Zhang N, Chen X, Gao. Monoclonal antibodies versus histone deacetylase inhibitors in combination with bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: An indirect-comparison meta-analysis of randomized controlled trials. *J Immunol Res* 2018; 2018

Zhong J, Zhang X, Liu . The efficacy and safety of lenalidomide in the treatment of multiple myeloma patients after allo-hematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021; 10(7):7736-7746

Zhu W, Chen . Bortezomib-based treatment for multiple myeloma patients with renal impairment: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine* 2016; 95(46)

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności opartych na bortezomibie konsolidacji lub terapii podtrzymującej u chorych na szpiczaka mnogiego; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena występowania oraz ryzyka kardiotoxyczności u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim poddanych terapii karfilzomibem; nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności leczenia, a jedynie odnoszące się do jego bezpieczeństwa

Nieodpowiednia interwencja - publikacja zawierająca wyniki porównania pośredniego (indirect-comparison meta-analysis) skuteczności terapii przeciwciałami monoklonalnymi lub inhibitorów deacetylazy histonów w skojarzeniu z bortezomibem lub lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku kostnego; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności schematów leczenia opartych na bortezomibie u chorych na szpiczaka mnogiego z zaburzeniem funkcji nerek; nie przedstawiono danych dotyczących porównania terapii KRd z komparatorami z PL

15.11 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

15.11.1 Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych

Wyszukiwanie przeprowadzono do 18 lipca 2022 roku.

Tabela 101. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"carfilzomib"[nm] OR "carfilzomib"[all]	1328
2	"lenalidomide"[all] OR "lenalidomide"[mh]	5585
3	"dexamethasone"[all] OR "dexamethasone"[mh]	77917
4	#1 AND #2 AND #3	235
5	"multiple myeloma"[all] OR "multiple myeloma"[mh]	58182
6	"recurrence"[mh] OR "recurrence"[all] OR "relapse"[all] OR "refractory"[all] OR "pre-treated"[all] OR "second-line"[all] OR "third-line"[all] OR "fourth-line"[all]	864969
7	#4 AND #5 AND #6	151

Tabela 102. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('carfilzomib'/mj OR carfilzomib:ti,ab) AND [embase]/lim	3637
2	('lenalidomide'/mj OR lenalidomide:ti,ab) AND [embase]/lim	14622
3	('dexamethasone'/mj OR dexamethasone:ti,ab) AND [embase]/lim	94615
4	#1 AND #2 AND #3	1166
5	('multiple myeloma'/dm OR 'multiple myeloma'/mj) AND [embase]/lim	81218
6	(recurrence OR relapse OR refractory OR pretreated OR 'second-line' OR 'third-line' OR 'fourth-line') AND [embase]/lim	1129536
7	#4 AND #5 AND #6	772

Tabela 103. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	carfilzomib	479
2	lenalidomide	2392
3	dexamethasone OR [mh "dexamethasone"]	13989
4	#1 AND #2 AND #3	250

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
5	"multiple myeloma" OR [mh "multiple myeloma"]	5738
6	[mh "recurrence"] OR recurrence OR relapse OR refractory OR pretreated OR "second-line" OR "third-line" OR "fourth-line"	103044
7	#4 AND #5 AND #6	151

15.11.2 Wyszukiwanie badań w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego *Cope 2020*

Wyszukiwanie przeprowadzono do 13 lipca 2022 roku.

Tabela 104. Strategia wyszukiwania w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego *Cope 2020* w bazie MEDLINE i Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'multiple myeloma'/exp	94839
2	'plasmacytoma'/exp	14434
3	'plasma cell leukemia'/exp	2191
4	myeloma:ti,ab OR 'kahler disease':ti,ab OR 'morbus kahler':ti,ab OR myelomatosis:ti,ab	96088
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	127691
6	'meta anal*':ti,ab OR 'metaanal*':ti,ab OR 'indirect comparison*':ti,ab OR 'indirect treatment comparison*':ti,ab OR 'multiple treatment* comparison*':ti,ab OR 'mixed treatment?':ti,ab OR (matching:ti,ab AND ((adjusted NEAR/3 comparison*):ti,ab)) OR (('matching based' NEAR/3 comparison*):ti,ab) OR ((simulated NEAR/2 (control* OR comparison*)):ti,ab) OR 'historical control*':ti,ab OR 'historical comparison*':ti,ab OR 'bayes* or indirect treatment anal*':ti,ab OR 'indirect near/4 comparison*':ti,ab OR 'indirect near/4 anal*':ti,ab OR 'indirect near/4 eval*':ti,ab OR 'indirect near/4 evidence':ti,ab OR 'network near/4 anal*':ti,ab OR 'evidence near/4 network':ti,ab OR 'match* near/4 comparison*':ti,ab OR 'simulated treatment comparison*':ti,ab OR 'outcome regression':ti,ab OR 'propensity scor* weigh*':ti,ab OR maic:ti,ab OR stc:ti,ab OR itc:ti,ab OR mtc:ti,ab OR nma:ti,ab	345102
7	'propensity score'	58550
8	'meta analysis'/exp	250337
9	'network meta analysis'	10471
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	448596
11	#5 AND #10	2031
12	#5 AND #10 AND [english]/lim	1984
13	#5 AND #10 AND [english]/lim AND [05-09-2017]/sd	1060

Tabela 105. Strategia wyszukiwania badań w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego *Cope 2020* w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	(myeloma or kahler disease or morbus kahler or myelomatosis):ti,ab with Cochrane Library publication date from Sep 2017 to present, in Cochrane Reviews	5

15.12 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.12.1 Badanie ASPIRE

Tabela 106. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ASPIRE.

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie fazy 3 z randomizacją		
Zaślepienie	brak zaślepienia pacjentów i personelu (badanie <i>open-label</i>), odpowiedź kliniczną i progresję choroby oceniała zaślepiena niezależna komisja		
Skala Jadad	3/5	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	129 ośrodków zlokalizowanych w 20 państwach	Sponsor	Onyx Pharmaceuticals
Okres obserwacji	mediana: 32,3 vs 31,5 miesiąca (KRd vs Rd; analiza <i>interim</i> przeżycia bez progresji choroby), 67,1 miesiący w obu grupach (analiza końcowa przeżycia całkowitego)		
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano włączenie do badania ok. 780 pacjentów. Oszacowano, że do wykrycia 25-procentowej redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR = 0,75) z 90-procentową mocą statystyczną przy założonym jednostronnym poziomie istotności 0,025 wymagane będzie 526 zdarzeń (progresja lub zgon). Zaplanowano analizę <i>interim</i> po wystąpieniu ok. 420 zdarzeń, tj. 80% zdarzeń założonych dla analizy końcowej. Wartości progowe O'Brien-Fleminga obliczono przy użyciu funkcji rozdziału alfa Lana-DeMetsa na podstawie liczby zdarzeń w punkcie odcięcia danych.		
Analiza statystyczna	<p>Punkty końcowe oceniano przy użyciu metody sekwencyjnej. W przypadku wykrycia istotnych różnic między grupami w analizie <i>interim</i> przeżycia wolnego od progresji choroby, kolejno oceniano drugorzędowe punkty końcowe: przeżycie całkowite, częstość odpowiedzi klinicznej, jakość życia związana ze zdrowiem (z jednostronnym poziomem istotności 0,025 dla każdego punktu końcowego). Wszystkie raportowane wartości p są dwustronne.</p> <p>Przeżycie bez progresji choroby oraz całkowite porównywano między grupami z użyciem testu <i>log-rank</i> ze stratyfikacją dla czynników stosowanych przy randomizacji. Ryzyka hazardu oszacowano przy użyciu modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Rozkład podsumowano metodą Kaplana-Meiera.</p> <p>Częstość odpowiedzi klinicznej porównywano między grupami przy użyciu testu chi-kwadrat. Iloraz szans wraz z odpowiadającymi 95-procentowym przedziałem ufności oszacowano przy użyciu metody Mantela-Haenszela. Długość odpowiedzi podsumowano metodą Kaplana-Meiera. Wyniki oceny jakości życia związanej ze zdrowiem porównywano przy użyciu modelu mieszanego (<i>mixed-effects</i>) dla powtarzanych pomiarów.</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • Częstość odpowiedzi klinicznej (ORR), tj. rygorystyczna odpowiedź całkowita (SCR) + odpowiedź całkowita (CR) + bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) + odpowiedź częściowa (PR) • Częstość kontroli choroby (DCR), tj. ORR + odpowiedź minimalna (MR) + choroba stabilna (SD) trwające co najmniej 8 tygodni • Czas trwania odpowiedzi klinicznej (DOR), liczona oddzielnie dla ORR i DCR 		

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: *Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020*)

- Zmiana od wartości wyjściowych w ocenie jakości życia w formularzach EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20
- Bezpieczeństwo

Eksploacyjne punkty końcowe:

- Czas do progresji choroby (TTP)
- Podskale oceny jakości życia w formularzach EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20
- Czas do następnej terapii
- Częstość korzyści klinicznej, tj. ORR + MR

Interwencja i komparatory

KRd	Rd
<ul style="list-style-type: none"> ▪ karfilzomib dożylnie: <ul style="list-style-type: none"> – cykl 1: w dawce 20 mg/m² w dniach 1 i 2, a następnie 27 mg/m² w dniach 8, 9, 15 i 16 – cykle 2-12: w dawce 27 mg/m² w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 – cykle 13-18: w dawce 27 mg/m² w dniach 1, 2, 15 i 16 – cykle 19 i kolejne: nie podawano karfilzomibu ▪ lenalidomid doustnie w dawce 25 mg w dniach 1-21, ▪ deksametazon 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1, 8, 15 i 22 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lenalidomid doustnie w dawce 25 mg w dniach 1-21, ▪ deksametazon 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1, 8, 15 i 22

Zaplanowane cykle leczenia trwały po 28 dni każdy. Leczenie kontynuowano do wycofania zgodny na udział w badaniu, progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Wymagane terapie dodatkowe (rozpoczynane co najmniej 24 godziny przed dniem 1 cyklu 1):

- **cyprofloksacyna** doustnie w dawce 500 mg raz dziennie w trakcie cyklu 1 (dozwolone było zastosowanie podobnego fluoro-rochinolonu, amoksycyliny lub innej odpowiedniej profilaktyki antybiotykowej, wybór pozostawiono Badaczom)
- **walacyklowir** doustnie w dawce 500 mg raz dziennie (lub równoważny lek przeciwwirusowy), kontynuowany przez cały okres terapii (Badacze mogli stosować dodatkową profilaktykę); stosowanie walacyklowiru nie było wymagane u pacjentów z grupy Rd, którzy nie chorowali w przeszłości na półpaśca
- **lansoprazol** doustnie w dawce 15 mg raz dziennie (lub inny doustny inhibitor pompy protonowej), kontynuowany przez cały okres terapii deksametazonem
- **kwasy acetylosalicylowe** doustnie raz dziennie w standardowej dawce profilaktycznej, kontynuowana przez cały okres terapii lenalidomidem (Badacze mogli zdecydować o zastosowaniu leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z wysokim ryzykiem zatorowości). W przypadku nietolerancji kwasu acetylosalicylowego, w porozumieniu z osobą nadzorującą badanie (*Medical Monitor*) możliwe było zastosowanie innych leków przeciwplatekcyjnych lub przeciwkrzepliwych.

Dodatkowo u pacjentów w grupie KRd stosowano **nawadnianie doustne**, rozpoczynane 48 godzin przed dniem 1 cyklu 1, trwające do rozpoczęcia terapii. Badacze mogli zdecydować o kontynuacji nawadniania w kolejnych cyklach leczenia.

Opcjonalne dozwolone terapie dodatkowe:

- **allopuryinol** (lub inny zarejestrowany lek obniżający stężenie kwasu moczowego we krwi) u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza
- **mykostatyna** lub doustny **flukonazol** w zapobieganiu grzybicy jamy ustnej
- **leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe**
- **czynniki wzrostu szpiku** po wystąpieniu neutropenii (lecz nie w profilaktyce)
- przetoczenia **koncentratu krwinek czerwonych** i **koncentratu krwinek płytkowych**, stosowanie **czynników stymulujących tworzenie krwinek czerwonych** po wystąpieniu wskazań, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną
- **radioterapia paliatywna** w kontroli dolegliwości bólowych po pisemnej zgodzie osoby nadzorującej badanie
- **bisfosfoniary** po wystąpieniu wskazań, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną

Niedozwolone terapie dodatkowe:

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: *Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020*)

- równoczesna **inna terapia przeciwnowotworowa** (zarejestrowana lub eksperymentalna)
- **radioterapia celowana na duże objętości szpiku kostnego** w ramach terapii paliatywnej lub z intencją wyleczenia
- **glikokortykosteroidy** w terapii stanów nienowotworowych (np. astma, zapalne choroby jelit) w dawkach odpowiadających > 4,0 mg dziennie deksametazonu lub > 20 mg dziennie prednizonu
- **inne leki eksperymentalne**

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci z objawowym szpiczakiem plazmocytowym ▪ choroba mierzalna, zdefiniowana przez spełnianie co najmniej jednego z wymienionych kryteriów (w okresie 21 dni przed randomizacją): <ul style="list-style-type: none"> – stężenie białka M w surowicy krwi $\geq 0,5$ g/dl – stężenie białka Bence'a-Jonesa w moczu ≥ 200 mg/24h – stężenie IgA w surowicy krwi $\geq 0,75$ g/dl (u pacjentów, u których chorobę można wiarygodnie zmierzyć jedynie przy użyciu pomiaru ilościowego immunoglobuliny A) ▪ wcześniejsze stosowanie 1-3 linii leczenia szpiczaka plazmocytowego ▪ udokumentowany nawrót lub progresja choroby podczas lub po zastosowaniu jakiegokolwiek protokołu leczenia szpiczaka plazmocytowego (włączani mogli być również pacjenci z chorobą oporną na ostatnią zastosowaną terapię) ▪ uzyskanie odpowiedzi na co najmniej jedną wcześniej stosowaną linię terapii (zdefiniowanej jako spadek stężenia białka M o $\geq 25\%$; w przypadku krajów, gdzie elektroforeza nie jest rutynowo dostępna dopuszczalny był również spadek poziomu białka całkowitego) ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ oczekiwana długość przeżycia ≥ 3 miesiące ▪ ECOG 0-2 ▪ odpowiednia czynność wątroby, szpiku kostnego i nerek, zdefiniowane przez spełnianie wymienionych kryteriów laboratoryjnych (w okresie 21 dni przed randomizacją): <ul style="list-style-type: none"> – poziom ALT w surowicy krwi $\leq 3,5$ GGN (górną granicy normy), – stężenie bilirubiny w surowicy krwi ≤ 2 mg/dl ($34 \mu\text{mol/l}$), – liczba neutrofilów we krwi $\geq 1,0 \times 10^9$, – poziom hemoglobiny ≥ 8 g/dl (dopuszczalne było przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych zgodnie z miejscowymi wytycznymi), – liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ ($\geq 30 \times 10^9$, jeśli stopień zajęcia szpiku kostnego przez szpiczaka wynosi $> 50\%$), – klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min) ▪ zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, a u kobiet dodatkowo na wykonywanie testów ciążyowych w trakcie badania
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja podczas wcześniejszej terapii zawierającej bortezomib (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) ▪ progresja podczas pierwszych 3 miesięcy terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem lub w dowolnym momencie leczenia tym schematem, jeśli była to ostatnio stosowana przez pacjenta linia terapii ▪ zakończenie wcześniejszej terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem z powodu jej nietolerancji (włączani byli pacjenci nietolerujący bortezomibu) ▪ wcześniejsze leczenie karfilzomibem ▪ stwierdzony zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, gammapatia monoklonalna, zmiany skórne) ▪ makroglobulinemia Waldenströma lub szpiczak mnogi IgM

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

- białaczka plazmatycznokomórkowa (tj. $> 2,0 \times 10^9$ krążących plazmocytołów stwierdzonych w standardowym rozmazie krwi)
- stosowanie chemioterapii lub leków eksperymentalnych w okresie 3 tygodni przed randomizacją lub terapii przeciwciałami w okresie 6 tygodni przed randomizacją
- stosowanie radioterapii celowanej na wiele obszarów ciała lub immunoterapii/terapii przeciwciałami w okresie 28 dni przed randomizacją lub radioterapii miejscowej celowanej na jeden obszar ciała w okresie 7 dni przed randomizacją
- stosowanie glikokortykosteroidów w dawce odpowiadającej > 4 mg dziennie deksametazonu w okresie 21 dni przed randomizacją
- ciąża lub karmienie piersią
- duża operacja chirurgiczna w okresie 21 dni przed randomizacją
- aktywna ostra infekcja wymagająca leczenia (stosowanych ogólnoustrojowo antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwgrybiczych) w okresie 1 dni przed randomizacją
- stwierdzone zakażenie wirusem HIV
- aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C
- zawał mięśnia sercowego w okresie 4 miesięcy przed randomizacją, niewydolność serca klasy 3 lub 4 według NYHA, niekontrolowana dławica piersiowa, występujące w wywiadzie chorobowym ciężka choroba wieńcowa, ciężkie niekontrolowane arytmie komorowe lub zespół chorego węzła zatokowo-przedsionkowego, elektrokardiograficzne cechy ostrego niedokrwienia lub zaburzeń przewodnictwa stopnia 3 (nie dotyczy pacjentów z rozrusznikiem serca)
- niekontrolowane nadciśnienie lub niekontrolowana cukrzyca w okresie 14 dni przed randomizacją
- inne nowotwory złośliwe (w tym zespół mielodysplastyczny) w okresie ostatnich 3 lat, z wyjątkiem:
 - odpowiednio leczonych: raka podstawnkomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry lub nowotworu złośliwego tarczycy,
 - raka *in situ* szyjki macicy lub piersi,
 - nowotworu złośliwego prostaty ocenionego na 6 lub mniej w skali Gleasona ze stabilnym poziomem PSA,
 - nowotworów złośliwych uznanych za wyleczone po zabiegu chirurgicznym lub o niskim prawdopodobieństwie wpływu na przeżycie pacjenta w okresie badania, np. miejscowy rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego lub łagodne guzy nadnerczy lub trzustki
- znacząca neuropatia (stopnia 3-4 lub stopnia 2 z towarzyszącym bólem) w okresie 14 dni przed randomizacją
- alergia na CapiStol (pochodną cyklodekstryny używaną w celu zwiększenia rozpuszczalności karfilzomibu) w wywiadzie
- występowanie przeciwwskazań do stosowania któregośkolwiek z wymaganego leczenia towarzyszącego lub terapii wspomagających, w tym nadwrażliwość na wszystkie leki przeciwkrzepliwie i przeciwplatekcyjne, leki przeciwwirusowe lub nietolerancja płynoterapii z powodu współistniejącego upośledzenia czynności serca lub płuc
- obecna choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (*graft-vs-host disease*)
- wysięk/prześiek do opłucnej lub wodobrzusze wymagające nakłucia jamy opłucnej/otrzewnej w okresie 14 dni przed randomizacją
- jakiegokolwiek inne klinicznie istotne choroby lub stany które, w ocenie badacza, mogłyby utrudniać stosowanie się do protokołu badania lub ograniczać zdolność do wyrażenia świadomej zgody

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	ECOG, n (%)	Wyjściowa cytogenetyczna kategoria ryzyka [^] , n (%)	Klirens kreatyniny ^{&} , średnia (SD) [ml/min]	Stężenie β_2 -mikroglobuliny w surowicy krwi, n (%)	Liczba wcześniejszych stosowanych	Leki stosowane we wcześniejszych liniach terapii, n (%)
---------------------------	-------------------------------	-------------	--	---	---	-----------------------------------	---

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

						schema- tów tera- pii [®] , me- diana (zakres)	
KRd (N = 396)	64,0 (38,0- 87,0)	<u>0-1</u> : 356 (89,9%) <u>≥2</u> : 40 (10,1%)	ryzyko <u>wysokie</u> : 48 (12,1%) <u>standardowe</u> : 147 (37,1%) <u>nieznane</u> : 201 (50,8%)	85,0 (28,9)	<u><2,5 mg</u> : 77 (19,4%) <u>≥2,5 mg</u> : 319 (80,6%)	2,0 (1-3)	<u>bortezo- mib</u> : 261 (65,9%) <u>lenalido- mid</u> : 79 (19,9%)
Rd (N = 396)	65,0 (31,0- 91,0)	<u>0-1</u> : 361 (91,2%) <u>≥2</u> : 35 (8,8%)	ryzyko <u>wysokie</u> : 52 (13,1%) <u>standardowe</u> : 170 (42,9%) <u>nieznane</u> : 174 (43,9%)	85,9 (30,2)	<u><2,5 mg</u> : 77 (19,4%) <u>≥2,5 mg</u> : 319 (80,6%)	2,0 (1-3)	<u>bortezo- mib</u> : 260 (65,7%) <u>lenalido- mid</u> : 78 (19,7%)

[^] do grupy wysokiego ryzyka kwalifikowano pacjentów z podtypem genetycznym t(4;14) lub t(14;16) lub z delecją 17p w ≥ 60% plazmocyto-
tów; grupa standardowego ryzyka obejmowała pacjentów bez translokacji t(4;14) i t(14;16) i z delecją 17p w < 60% plazmocyto-
tów;

[&] u jednego pacjenta w grupie kontrolnej klirens kreatyniny wynosił < 30 ml/min, tj. poniżej wymaganej w kryteriach włączenia wartości 50
ml/min;

[@] do obu grup włączono po jednym pacjencie, którzy otrzymali w przeszłości 4 linie leczenia.

Wyjściowa ocena jakości życia

Oceniana składowa jakość życia	KRd, średnia (SD) N = 396	Rd, średnia (SD) N = 396
Domeny funkcjonowania, formularz EORTC QLQ-C30		
Ocena globalna	58,3 (21,7)	58,1 (21,7)
Funkcjonowanie fizyczne	71,1 (21,0)	71,5 (21,4)
Funkcjonowanie w rolach społecz- nych i w pracy	68,4 (28,5)	69,4 (28,4)
Funkcjonowanie emocjonalne	73,2 (21,7)	74,2 (21,5)
Funkcjonowanie poznawcze	82,0 (21,5)	83,7 (21,1)
Funkcjonowanie społeczne	74,7 (27,0)	74,6 (25,5)
Ocena nasilenia objawów, formularz EORTC QLQ-C30		
Zmęczenie	37,5 (23,9)	39,2 (24,2)
Nudności/wymioty	5,1 (13,4)	5,2 (12,2)
Ból	34,8 (28,2)	35,1 (28,3)
Duszność	18,9 (25,3)	19,8 (25,1)
Bezsenna	26,5 (28,8)	26,9 (28,1)
Utrata apetytu	12,4 (23,0)	16,4 (26,7)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Zaparcia	13,8 (23,7)	14,9 (24,2)
Biegunka	6,1 (14,2)	8,4 (18,0)
Trudności finansowe	23,7 (30,8)	22,4 (29,3)
Ocena przy użyciu formularza EORTC QLQ-MY20		
Objawy choroby	27,2 (20,8)	28,9 (22,1)
Działania niepożądane leczenia	18,4 (14,5)	18,7 (14,4)
Ocena przyszłych perspektyw	53,1 (25,2)	55,5 (25,6)
Postrzeganie własnego ciała	79,5 (26,5)	76,6 (28,7)

Wyjściowe różnice między grupami Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna była dobrze zbalansowana między badanymi grupami.

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja (ITT), Analiza skuteczności	Nie otrzymali zaplanowanej interwencji	Utrata z obserwacji	Zakończyli przedwcześnie zaplanowaną interwencję	Kontynuacja leczenia w momencie odciążenia danych (analiza <i>interim</i> PFS)
KRd	956	396	4 <ul style="list-style-type: none"> ▪ wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 ▪ zdarzenia niepożądane – 1 ▪ inne - 1 	0	340 <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja choroby – 188 ▪ zdarzenia niepożądane – 79 ▪ inne powody – 61 ▪ wycofanie zgody na udział w badaniu – 10 ▪ niestosowanie się do protokołu badania - 2 	118
Rd		396	7 <ul style="list-style-type: none"> ▪ wycofanie zgody na udział w badaniu – 4 ▪ zdarzenia niepożądane – 2 ▪ progresja choroby - 1 	1	358 <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja choroby – 224 ▪ zdarzenia niepożądane – 85 ▪ inne powody – 35 ▪ wycofanie zgody na udział w badaniu – 12 ▪ niestosowanie się do protokołu badania – 1 	86
Ogółem		792				

Wyniki

Analiza skuteczności

Punkt końcowy	KRd	Rd	HR (95% CI), p
PFS			
PFS (analiza <i>interim</i>), mediana (95% CI) [miesiące]	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)	0,69 (0,57; 0,83)
progresja choroby lub zgon, n (%)	207 (52,3%)	224 (56,6%)	p = 0,0001

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

PFS oceniane przez badacza (analiza zaktualizowana), mediana (95% CI) [miesiące]	26,1 (23,2; 30,3)	16,6 (14,5; 19,4)	0,66 (0,55; 0,78) jednostronne p < 0,001
3-letni PFS, %	38,2%	28,4%	-
5-letni PFS, %	25,6%	17,3%	-
<u>PFS, analiza w podgrupach (publikacja główna)</u>			
płeć	-	-	-
▪ kobiety	N = 181	N = 164	0,68 (0,51; 0,92)
▪ mężczyźni	N = 215	N = 232	0,74 (0,58; 0,95)
wiek	-	-	-
▪ 18-64 lat	N = 211	N = 188	0,60 (0,46; 0,79)
▪ ≥ 65 lat	N = 185	N = 208	0,85 (0,65; 1,11)
wyściowe ryzyko cytogene- tyczne	-	-	-
▪ wysokie	N = 48	N = 52	0,70 (0,43; 1,16)
▪ standardowe	N = 147	N = 170	0,66 (0,48; 0,90)
stężenie β ₂ -mikroglobuliny	-	-	-
▪ < 2,5 mg/l	N = 68	N = 71	0,60 (0,36; 1,02)
▪ ≥ 2,5 mg/l	N = 324	N = 319	0,71 (0,58; 0,87)
region geograficzny	-	-	-
▪ Europa	N = 302	N = 288	0,70 (0,56; 0,86)
▪ Ameryka Północna	N = 84	N = 87	0,88 (0,57; 1,37)
Obecność neuropatii obwod- owej wyjściowo	-	-	-
▪ Nie	N = 252	N = 259	0,61 (0,48; 0,77)
▪ Tak	N = 144	N = 137	0,95 (0,69; 1,30)
Wcześniejsza terapia bortezo- mibem	-	-	-
▪ Nie	N = 135	N = 136	0,73 (0,52; 1,02)
▪ Tak	N = 261	N = 260	0,70 (0,56; 0,88)
Wcześniejsza terapia lenalido- midem	-	-	-
▪ Nie	N = 317	N = 318	0,69 (0,55; 0,85)
▪ Tak	N = 79	N = 78	0,80 (0,52; 1,22)
Brak odpowiedzi na bortezo- mib podczas dowolnej	-	-	-

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

wcześniejszej linii terapii			
▪ Nie	N = 336	N = 338	0,70 (0,57; 0,86)
▪ Tak	N = 60	N = 58	0,80 (0,49; 1,30)
Oporność na leki immunomodulujące podczas dowolnej wcześniejszej linii terapii	–	–	–
▪ Nie	N = 311	N = 308	0,72 (0,58; 0,90)
▪ Tak	N = 85	N = 88	0,64 (0,44; 0,91)
Brak odpowiedzi na bortezo-mib i oporność na leki immunomodulujące podczas dowolnej wcześniejszej linii terapii	–	–	–
▪ Nie	N = 372	N = 369	0,70 (0,57; 0,85)
▪ Tak	N = 24	N = 27	0,89 (0,45; 1,77)
<u>PFS, analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne</u>			
Oceniana podgrupa	KRd Mediana (95% CI) [miesiące] Liczba zdarzeń (%)	Rd Mediana (95% CI) [miesiące] Liczba zdarzeń (%)	HR (95% CI)
Wysokie ryzyko cytogenetyczne			
ogółem, N = 48 vs N = 52	23,1 (95% CI: 12,5; 24,2) 31 (64,6%)	13,9 (95% CI: 9,5; 16,7) 32 (61,5%)	0,703 (0,426; 1,160) p = 0,0829
obecność jedynie translokacji t(4;14), N = 30 vs N = 25	23,1	16,7	–
obecność jedynie delecji 17p w ≥60% plazmocytów, N = 13 vs N = 13	24,5	11,1	–
1 wcześniejsza linia terapii, N = 23 vs N = 18	24,1	14,0	–
≥2 wcześniejsze linie terapii, N = 25 vs N = 34	22,2	12,0	–
wcześniejsza terapia bortezo-mibem	22,2	9,5	–
brak wcześniejszej terapii bortezo-mibem	23,2	17,6	–
wcześniejsza terapia lenalidomidem	24,1	9,7	–
brak wcześniejszej terapii lenalidomidem	22,2	15,9	–

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: *Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020*)

Standardowe ryzyko cytogenetyczne			
ogółem, N = 147 vs N = 170	29,6 (95% CI: 24,1; NO) 68 (46,3%)	19,5 (95% CI: 14,8; 26,0) 94 (55,3%)	0,656 (0,480; 0,897) p = 0,0039
1 wcześniejsza linia terapii, N = 70 vs N = 72	29,6	17,7	–
≥2 wcześniejsze linie terapii, N = 77 vs N = 98	31,4	19,5	–
wcześniejsza terapia bortezomibem	25,9	19,5	–
brak wcześniejszej terapii bortezomibem	33,5	19,8	–
wcześniejsza terapia lenalidomidem	21,3	16,0	–
brak wcześniejszej terapii lenalidomidem	29,6	19,5	–
Nieznane ryzyko cytogenetyczne			
ogółem, N = 201 vs N = 174	28,4 (95% CI: 22,1; 32,3)	17,6 (95% CI: 14,0; 22,2)	0,74 (0,56; 0,98)

PFS, analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę wcześniej stosowanych terapii

Oceniana podgrupa	KRd	Rd	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [miesiące] Liczba zdarzeń (%)	Mediana (95% CI) [miesiące] Liczba zdarzeń (%)	
1 wcześniejsza linia terapii, N = 184 vs N = 157	29,6 (95% CI: 23,2; 33,5) 91 (49,5%)	17,6 (95% CI: 15,0; 22,2) 88 (56,1%)	0,713 (0,532; 0,957) p = 0,0118
≥2 wcześniejsze linie terapii, N = 212 vs N = 239	25,8 (95% CI: 22,2; 31,0) 116 (54,7%)	16,7 (95% CI: 13,9; 22,0) 136 (56,9%)	0,720 (0,561; 0,932) p = 0,0046
Wcześniejsza terapia bortezomibem, N = 261 vs N = 260	24,4 (95% CI: 21,9; 29,6) 143 (54,8%)	16,6 (95% CI: 12,5; 20,9) 152 (58,5%)	0,699 (0,556; 0,879) p = 0,0010
Brak wcześniejszej terapii bortezomibem, N = 135 vs N = 136	30,3 (95% CI: 25,3; NO) 91 (49,5%)	18,2 (95% CI: 15,3; 26,0) 88 (56,1%)	0,726 (0,518; 1,018) p = 0,0313
Wcześniejsza terapia talidomidem, N = 176 vs N = 171	29,6 (95% CI: 24,2; 32,6) 91 (51,7%)	14,9 (95% CI: 11,9; 19,4) 100 (58,5%)	0,587 (0,441; 0,781) p = 0,0001
Brak wcześniejszej terapii talidomidem, N = 220 vs N = 225	25,9 (95% CI: 20,6; 29,6) 116 (52,7%)	18,9 (95% CI: 16,1; 24,3) 124 (55,1%)	0,824 (0,639; 1,061) p = 0,0663
Wcześniejsza terapia lenalidomidem, N = 79 vs N = 78	19,4 (95% CI: 15,0; 31,0) 46 (58,2%)	13,9 (95% CI: 9,7; 27,9) 41 (52,6%)	0,796 (0,522; 1,215) p = 0,1452
Brak wcześniejszej terapii lenalidomidem, N = 317 vs N = 318	28,7 (95% CI: 24,9; 32,3) 161 (50,8%)	17,7 (95% CI: 15,8; 21,5) 183 (57,5%)	0,685 (0,554; 0,847) p = 0,0002

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Pacjenci z chorobą oporną na bortezomib, N = 60 vs N = 58	22,3	19,4	0,799 (0,492; 1,297), p = 0,1810
Pacjenci z chorobą oporną na talidomid, N = 61 vs N = 65	24,1	13,0	0,599 (0,390; 0,918), p = 0,0089
Pacjenci z chorobą oporną na lenalidomid, N = 29 vs N = 28	11,3	9,0	0,571 (0,283; 1,149), p = 0,0555

PFS, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT), z uwzględnieniem czasu występowania nawrotu choroby

Podgrupa	KRd		Rd		HR (95% CI), p (test jednostronny)
	n/N (%)	mediana PFS (95% CI)	N	mediana PFS (95% CI)	
Pacjenci z ASCT w przeszłości	115/217 (53,0%)	26,3 (23,1; 32,3)	127/229 (55,5%)	17,8 (14,5; 22,2)	0,678 (0,526; 0,873), p = 0,0012
Pacjenci z nawrotem po ASCT w pierwszej linii terapii	45/88 (51,1%)	29,7 (21,3; 38,9)	43/78 (55,1%)	17,8 (12,9; 26,0)	0,700 (0,460; 1,066), p = 0,0471
▪ nawrót po <12 mies.	13/19 (68,4%)	15,2 (5,1; 24,1)	15/19 (78,9%)	9,3 (3,9; 16,1)	0,751 (0,353; 1,5999), p = 0,2279
▪ nawrót po ≥12 mies.	32/69 (46,4%)	33,5 (25,9; 38,9)	28/59 (47,5%)	24,3 (15,0; NE)	0,718 (0,432; 1,195), p = 0,0996
Pacjenci bez ASCT w przeszłości	92/179 (51,4%)	26,4 (20,5; 31,4)	97/167 (58,1%)	16,6 (13,9; 21,7)	0,760 (0,571; 1,011), p = 0,0294

1-roczy i 2-letni PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT)

Podgrupa	KRd		Rd	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
1-roczy PFS				
Pacjenci z ASCT w przeszłości	217	79,2% (73,1%; 84,1%)	229	63,0% (55,9%; 69,2%)
Pacjenci z nawrotem po ASCT w pierwszej linii terapii	88	78,9% (68,6%; 86,2%)	78	64,5% (52,0%; 74,5%)
Pacjenci bez ASCT w przeszłości	179	73,8% (66,4%; 79,8%)	167	61,8% (53,6%; 69,0%)
2-letni PFS				
Pacjenci z ASCT w przeszłości	217	56,0% (48,9%; 62,6%)	229	40,5% (33,3%; 47,5%)
Pacjenci z nawrotem po ASCT w pierwszej linii terapii	88	57,6% (46,1%; 67,5%)	78	41,4% (29,3%; 53,1%)
Pacjenci bez ASCT w przeszłości	179	53,4% (45,3%; 60,8%)	167	39,4% (31,5%; 47,2%)

PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Podgrupa	KRd		Rd		HR (95% CI)
	n/N (%)	mediana PFS (95% CI)	N	n/N (%)	
Pacjenci w wieku < 70 lat	150/293 (51,2%)	28,6	160/281 (56,9%)	17,6	0,701 (0,561; 0,877)
Pacjenci w wieku ≥ 70 lat	57/103 (55,3%)	23,8	64/115 (55,7%)	16,0	0,753 (0,527; 1,077)
Pacjenci w wieku ≥ 75 lat	N = 43	30,3	N = 53	16,6	0,62 (0,36; 1,08)

PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wskaźnik frailty index

Oceniana podgrupa	Mediana (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI), p (test jednostronny)
	Liczba zdarzeń (%)		
	KRd	Rd	
frailty index: 0 (grupa <i>fit</i>)	31,4 56/115 (48,7%)	18,9 63/114 (55,3%)	0,701 (0,489; 1,006), p = 0,0264
frailty index: 1 (grupa <i>intermediate</i>)	29,6	18,5	0,70 (0,50; 0,96)
frailty index: ≥ 2 (grupa <i>frail</i>)	24,1 55/93 (59,1%)	15,9 60/103 (60,2%)	0,775 (0,539; 1,116), p = 0,0849

PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na czas do nawrotu choroby po ostatniej linii terapii

Podgrupa	KRd		Rd		HR (95% CI), p (test jednostronny)
	n/N (%)	mediana PFS (95% CI)	n/N (%)	mediana PFS (95% CI)	
Pacjenci z nawrotem po ≤1 roku od rozpoczęcia ostatniej linii terapii	70/113 (61,9%)	21,4	64/104 (61,5%)	10,7	0,714 (0,508; 1,004), p = 0,0257
Pacjenci z nawrotem po >1 roku od rozpoczęcia ostatniej linii terapii	130/263 (49,4%)	29,7	150/267 (56,2%)	18,2	0,675 (0,533; 0,854), p = 0,0005

PFS – analiza po 18 miesiącach terapii

Analizowana podgrupa	HR (95% CI) [KRd vs Rd]
Cała populacja badania ASPIRE	0,58 (0,46; 0,72); IS
Wysokie wyjściowe ryzyko cytogenetyczne	0,56 (0,31; 0,99); IS
Standardowe wyjściowe ryzyko cytogenetyczne	0,54 (0,37; 0,80); IS
1 wcześniejsza linia terapii	0,58 (0,41; 0,82); IS
2 wcześniejsze linie terapii	0,65 (0,44; 0,97); IS
3 wcześniejsze linie terapii	0,53 (0,34; 0,84); IS
Wcześniejsza terapia bortezomibem	0,59 (0,45; 0,78); IS
Brak wcześniejszej terapii bortezomibem	0,58 (0,39; 0,86); IS

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

<u>OS – analiza interim</u>					
OS, mediana	NO	NO			0,79 (0,63; 0,99) p = 0,04
zgon, n (%)	143 (36,1%)	162 (40,9%)			-
24-miesięczny OS, % (95% CI)	73,3% (68,6%; 77,5%)	65,0% (59,9%; 69,5%)			-
<u>OS – analiza końcowa</u>					
OS, mediana (95% CI) [miesiące]	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)			0,79 (0,67; 0,945) jednostronne p = 0,0045
<u>OS – analiza w podgrupach</u>					
Podgrupa	KRd		Rd		HR (95% CI)
	N (%)	mediana OS [miesiące]	N (%)	mediana OS [miesiące]	
OS – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na otrzymywane w przeszłości leczenie					
Pacjenci, którzy otrzymywali w przeszłości jedną linię leczenia	184 (46,5%) [§]	47,3	157 (39,6%) [§]	35,9	0,81 (0,62; 1,06)
otrzymujący w przeszłości bortezomib	93	45,9	73	33,9	0,82 (0,56; 1,19)
nieotrzymujący w przeszłości bortezomibu	91	48,3	84	40,4	0,80 (0,55; 1,17)
Pacjenci, którzy otrzymywali w przeszłości ≥2 linie leczenia	212 (53,5%)	48,8	239 (60,4%)	42,3	0,79 (0,62; 0,99)
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby po ASCT zastosowanym w I linii terapii	88	57,2	78	38,6	0,71 (0,48; 1,05)
OS – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na klasyfikację prognostyczną R-ISS					
R-ISS I	42	NO	46	58,0	0,49 (0,26; 0,92)
R-ISS II	194	45,4	195	41,2	0,86 (0,68; 1,10)
R-ISS III	37	23,3	47	18,8	1,05 (0,66; 1,68)
OS – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne					
Ryzyko wysokie	147	36,0	170	36,0	1,08 (0,67; 1,74)
Ryzyko standardowe	48	49,0	52	41,4	0,74 (0,56; 0,97)
OS – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na stan sprawności wg ECOG					
0-1	356 (89,9%)	bd.	361 (91,1%)	bd.	0,79 (0,66; 0,96)
2	40 (10,1%)	bd.	35 (8,8%)	bd.	0,69 (0,42; 1,13)
OS – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na klirens kreatyniny					
30 do <60 ml/min	79 (19,9%)	bd.	82 (20,7%)	bd.	0,72 (0,51; 1,02)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

≥60 ml/min	316 (79,8%)	bd.	308 (77,8%)	bd.	0,81 (0,66; 0,99)
OS – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na skuteczność leczenia bortezomibem					
Pacjenci niereagujący na leczenie bortezomibem	60 (15,2%)	bd.	58 (14,6%)	bd.	0,73 (0,47; 1,13)
Przeżycie po progresji choroby					
Punkt końcowy	KRd, N = 182		Rd, N = 211		HR (95% CI), p (test jednostronny)
Mediana (95% CI) czasu do kolejnej terapii [miesiące]	39,0 (31,8; 55,1)		24,4 (20,8; 28,4)		0,65 (0,53; 0,79), p < 0,001
Mediana przeżycia po progresji choroby [miesiące]	13,5 143/167 (85,6%)		14,0 175/200 (87,5%)		1,015 (0,814; 1,267) p = 0,4473
Ocena odpowiedzi klinicznej					
Punkt końcowy	KRd		Rd		p
ORR, % (95% CI)	87,1% (83,4%; 90,3%)		66,7% (61,8%; 71,3%)		p < 0,001
Najlepsza odpowiedź kliniczna, n (%)					
Odpowiedź całkowita lub lepsza	126 (31,8%)		37 (9,3%)		p < 0,001
▪ Rygorystyczna odpowiedź całkowita	56 (14,1%)		17 (4,3%)		–
▪ Odpowiedź całkowita	70 (17,7%)		20 (5,1%)		–
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza	277 (69,9%)		160 (40,4%)		p < 0,001
Choroba stabilna lub progresja choroby	14 (3,5%)		59 (14,9%)		–
BCR, % (95% CI)	90,9% (87,6%; 93,6%)		76,3% (71,8%; 80,4%)		p < 0,001
Czas do odpowiedzi, średnia (SD) [miesiące]	1,6 (1,4)		2,3 (2,4)		–
Czas do odpowiedzi, mediana [miesiące]	1,0		1,0		–
Długość odpowiedzi, mediana (95% CI) [miesiące]	28,6 (24,9; 31,3)		21,2 (16,7; 25,8)		–
<u>Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne</u>					
Punkt końcowy	KRd, n/N (%)		Rd, n/N (%)		OR (95% CI)
Wysokie ryzyko cytogenetyczne					
ORR	38/48 (79,2%, 95% CI: 65,0%; 89,5%)		31/52 (59,6%, 95% CI: 45,1%; 73,0%)		2,919 (95% CI: 1,140; 7,470)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Odpowiedź całkowita lub lepsza	14/48 (29,2%)	3/52 (5,8%)	–
Rygorystyczna odpowiedź całkowita, %	16,7%	3,8%	–
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	15/48 (31,3%)	11/52 (21,2%)	–
Odpowiedź częściowa	9/48 (18,8%)	17/52 (32,7%)	–
Progresja choroby	2/48 (4,2%)	6/52 (11,5%)	–
Standardowe ryzyko cytogenetyczne			
ORR	134/147 (91,2%, 95% CI: 85,4%; 95,2%)	125/170 (73,5%, 95% CI: 66,2%; 80,0%)	3,805 (95% CI: 1,945; 7,443)
Odpowiedź całkowita lub lepsza	56/147 (38,1%)	11/170 (6,5%)	–
Rygorystyczna odpowiedź całkowita, %	15,0%	3,5%	–
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	55/147 (37,4%)	66/170 (38,8%)	–
Odpowiedź częściowa	23/147 (15,6%)	48/170 (28,2%)	–
Progresja choroby	2/147 (1,4%)	2/170 (1,2%)	–
Czas trwania odpowiedzi klinicznej, mediana (95% CI) [miesiące]	30,4 (95% CI: 24,9; NE)	20,4 (95% CI: 13,9; 30,5)	–
Nieznane ryzyko cytogenetyczne			
ORR	173/201 (86,1%; 95% CI: 80,5%; 90,5%)	108/174 (62,1%, 95% CI: 54,4%; 69,3%)	3,987 (95% CI: 2,376; 6,690)
Odpowiedź całkowita lub lepsza	56/201 (27,9%)	23/174 (13,2%)	–
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	81/201 (40,3%)	46/174 (26,4%)	–
Odpowiedź częściowa	36/201 (17,9%)	39/174 (22,4%)	–
Progresja choroby	3/201 (1,5%)	8/174 (4,6%)	–
Czas trwania odpowiedzi klinicznej, mediana (95% CI) [miesiące]	28,6 (95% CI: 15,0; NE)	23,3 (95% CI: 12,0; NE)	–

Częstość odpowiedzi klinicznej (ORR) – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne, uwzględniająca liczbę wcześniej stosowanych terapii oraz obecność określonych nieprawidłowości cytogenetycznych

Podgrupa	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)
----------	-----------------	----------------

ORR, podgrupa z wysokim ryzykiem cytogenetycznym

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

1 wcześniejsza linia terapii	17/23 (73,9%)	11/18 (61,1%)
≥ 2 wcześniejsze linie terapii	21/25 (84,0%)	20/34 (58,8%)
jedynie translokacja t(4;14)	24/30 (80,0%)	18/25 (72,0%)
jedynie del(17p) w ≥ 60% plazmocytołów	10/13 (76,9%)	6/13 (46,2%)
ORR, podgrupa ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym		
1 wcześniejsza linia terapii	62/70 (88,6%)	56/72 (77,8%)
≥ 2 wcześniejsze linie terapii	72/77 (93,5%)	69/98 (70,4%)

Odpowiedź kliniczna - analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj oraz występowanie oporności na wcześniej stosowane terapie

Punkt końcowy	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	OR (95% CI)
1 wcześniejsza linia terapii			
ORR	160/184 (87,0%, 95% CI: 81,2%; 91,5%)	110/157 (70,1%, 95% CI: 62,2%; 77,1%)	2,85 (95% CI: 1,65; 4,93)
Odpowiedź całkowita lub lepsza, %	33,7%	7,0%	—
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	23/184 (12,5%)	5/157 (3,2%)	—
Odpowiedź całkowita	39/184 (21,2%)	6/157 (3,8%)	—
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	78/184 (42,4%)	57/157 (36,3%)	—
Odpowiedź częściowa	20/184 (10,9%)	42/157 (26,8%)	—
≥ 2 wcześniejsze linie terapii			
ORR	185/212 (87,3%, 95% CI: 82,0%; 91,4%)	154/239 (64,4%, 95% CI: 58,0%; 70,5%)	—
Odpowiedź całkowita lub lepsza, %	30,2%	10,9%	3,78 (95% CI: 2,33; 6,13)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	33/212 (15,6%)	12/239 (5,0%)	—
Odpowiedź całkowita	31/212 (14,6%)	14/239 (5,9%)	—
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	73/212 (34,4%)	66/239 (27,6%)	—
Odpowiedź częściowa	48/212 (22,6%)	62/239 (25,9%)	—
Wcześniejsza terapia bortezomibem			
ORR	225/261 (86,2%; 95% CI: 81,4%; 90,1%)	165/260 (63,5%; 95% CI: 57,3%; 69,3%)	3,60 (95% CI: 2,33; 5,55)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytołowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Odpowiedź całkowita lub lepsza	78/261 (29,9%)	25/260 (9,6%)	–
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	31/261 (11,9%)	12/260 (4,6%)	–
Odpowiedź całkowita	47/261 (18,0%)	13/260 (5,0%)	–
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	97/261 (37,2%)	77/260 (29,6%)	–
Odpowiedź częściowa	50/261 (19,2%)	63/260 (24,2%)	–
Brak wcześniejszej terapii bortezomibem			
ORR	120/135 (88,9%; 95% CI: 82,3%; 93,6%)	99/136 (72,8%; 95% CI: 64,5%; 80,1%)	2,99 (95% CI: 1,55; 5,76)
Odpowiedź całkowita lub lepsza	48/135 (35,6%)	12/136 (8,8%)	–
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	25/135 (18,5%)	5/136 (3,7%)	–
Odpowiedź całkowita	23/135 (17,0%)	7/136 (5,1%)	–
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	54/135 (40,0%)	46/136 (33,8%)	–
Odpowiedź częściowa	18/135 (13,3%)	41/136 (30,1%)	–
Wcześniejsza terapia talidomidem			
ORR	156/176 (88,6%; 95% CI: 83,0%; 92,9%)	104/171 (60,8%; 95% CI: 53,1%; 68,2%)	5,03 (95% CI: 2,88; 8,78)
Odpowiedź całkowita lub lepsza	60/176 (34,1%)	16/171 (9,4%)	–
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	32/176 (18,2%)	8/171 (4,7%)	–
Odpowiedź całkowita	28/176 (15,9%)	8/171 (4,7%)	–
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	63/176 (35,8%)	41/171 (24,0%)	–
Odpowiedź częściowa	33/176 (18,8%)	47/171 (27,5%)	–
Brak wcześniejszej terapii talidomidem			
ORR	189/220 (85,9%; 95% CI: 8,06%; 90,2%)	160/225 (71,1%; 95% CI: 64,7% 76,9%)	2,48 (95% CI 1,54; 3,99)
Odpowiedź całkowita lub lepsza	66/220 (30,0%)	21/225 (9,3%)	–
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	24/220 (10,9%)	9/225 (4,0%)	–
Odpowiedź całkowita	42/220 (19,1%)	12/225 (5,3%)	–

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Bardzo dobra odpowiedź częściowa	88/220 (40,0%)	82/225 (36,4%)	–
Odpowiedź częściowa	35/220 (15,9%)	57/225 (25,3%)	–
Wcześniejsza terapia lenalidomidem			
ORR	64/79 (81,0%; 95% CI: 70,6%; 89,0%)	39/78 (50,0%; 95% CI: 38,5%; 61,5%)	4,27 (95% CI: 2,08; 8,73)
Odpowiedź całkowita lub lepsza	19/79 (24,1%)	4/78 (5,1%)	–
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	8/79 (10,1%)	3/78 (3,8%)	–
Odpowiedź całkowita	11/79 (13,9%)	1/78 (1,3%)	–
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	25/79 (31,6%)	14/78 (17,9%)	–
Odpowiedź częściowa	20/79 (25,3%)	21/78 (26,9%)	–
Brak wcześniejszej terapii lenalidomidem			
ORR	281/317 (88,6%; 95% CI: 84,6%; 91,9%)	225/318 (70,8%; 95% CI: 65,4%; 75,7%)	3,23 (95% CI: 2,11; 4,92)
Odpowiedź całkowita lub lepsza	107/317 (33,8%)	33/318 (10,4%)	–
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	48/317 (15,1%)	14/318 (4,4%)	–
Odpowiedź całkowita	59/317 (18,6%)	19/318 (6,0%)	–
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	126/317 (39,7%)	109/318 (34,3%)	–
Odpowiedź częściowa	48/317 (15,1%)	83/318 (26,1%)	–

ORR – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na występowanie oporności na wcześniej stosowane terapie

Podgrupa	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	OR (95% CI)
Pacjenci z chorobą oporną na bortezomib	48/60 (80,0%)	35/58 (60,3%)	2,63 (95% CI: 1,16; 5,99)
Pacjenci z chorobą oporną na talidomid	53/61 (86,9%)	34/65 (52,3%)	6,04 (95% CI: 2,48; 14,69)
Pacjenci z chorobą oporną na lenalidomid	20/29 (69,0%)	7/28 (25,0%)	6,67 (95% CI: 2,09; 21,31)

Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT), z uwzględnieniem czasu występowania nawrotu choroby

Punkt końcowy	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)
---------------	-----------------	----------------

Pacjenci, u których zastosowano w przeszłości ASCT

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

ORR	196/217 (90,3%; 95% CI: 85,6%; 93,9%)	150/229 (65,5%; 95% CI: 59,0%; 71,6%)
Odpowiedź całkowita lub lepsza	72/217 (33,2%)	25/229 (10,9%)
Odpowiedź bardzo dobra lub lepsza	162/217 (74,7%)	96/229 (41,9%)
Pacjenci z nawrotem po zastosowaniu ASCT w pierwszej linii terapii		
ORR	79/88 (89,8%; 95% CI: 81,5%; 95,2%)	54/78 (69,2%; 95% CI: 57,8%; 79,2%)
Odpowiedź całkowita lub lepsza	28/88 (31,8%)	8/78 (10,3%)
Odpowiedź bardzo dobra lub lepsza	69/88 (78,4%)	37/78 (47,4%)
Pacjenci z nawrotem po zastosowaniu ASCT w pierwszej linii terapii; nawrót po < 12 miesiącach		
ORR	64/69 (92,8%; 95% CI: 83,9%; 97,6%)	43/59 (72,9%; 95% CI: 59,7%; 83,6%)
Odpowiedź całkowita lub lepsza	27/69 (39,1%)	8/59 (13,6%)
Odpowiedź bardzo dobra lub lepsza	56/69 (81,2%)	30/59 (50,8%)
Pacjenci, u których nie stosowano w przeszłości ASCT		
ORR	149/179 (83,2%; 95% CI: 76,9%; 88,4%)	114/167 (68,3%; 95% CI: 60,6%; 75,2%)
Odpowiedź całkowita lub lepsza	54/179 (30,2%)	12/167 (7,2%)
Odpowiedź bardzo dobra lub lepsza	115/179 (64,2%)	64/167 (38,3%)

Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek

Porównanie	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)
Pacjenci w wieku < 70 lat		
ORR	252/293 (86,0%; 95% CI: 81,5%; 89,8%)	188/281 (66,9%; 95% CI: 61,1%; 72,4%)
Odpowiedź całkowita lub lepsza, %	29,4%	11,4%
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	40/293 (13,7%)	16/281 (5,7%)
Odpowiedź całkowita	46/293 (15,7%)	16/281 (5,7%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	116/293 (39,6%)	83/281 (29,5%)
Odpowiedź częściowa	50/293 (17,1%)	73/281 (26,0%)
Czas trwania odpowiedzi klinicznej, mediana (95% CI) [miesiące]	30,4 (95% CI: 25,1, 36,1)	23,1 (95% CI: 17,3; 32,3)
Pacjenci w wieku ≥ 70 lat		
ORR	93/103 (90,3%; 95% CI: 82,9%; 95,2%)	76/115 (66,1%; 95% CI: 56,7%; 74,7%)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Odpowiedź całkowita lub lepsza, %	38,8%	4,3%
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	16/103 (15,5%)	1/115 (0,9%)
Odpowiedź całkowita	24/103 (23,3%)	4/115 (3,5%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	35/103 (34,0%)	40/115 (34,8%)
Odpowiedź częściowa	18/103 (17,5%)	31/115 (27,0%)
Czas trwania odpowiedzi klinicznej, mediana (95% CI) [miesiące]	23,3 (95% CI: 17,2, 29,4)	16,7 (95% CI: 12,9; 30,5)
Pacjenci w wieku ≥ 75 lat		
ORR, %	86,0%	62,3%
<u>Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na czas do nawrotu choroby po ostatniej linii terapii</u>		
Punkt końcowy	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)
Pacjenci z nawrotem po ≤ 1 roku od rozpoczęcia ostatniej linii terapii		
ORR, % (95% CI)	83,2% (95% CI: 75,0%; 89,6%)	54,8% (95% CI: 44,7%; 64,6%)
Odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza	25/113 (22,1%)	8/104 (7,7%)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	10/113 (8,8%)	4/104 (3,8%)
Odpowiedź całkowita	15/113 (13,3%)	4/104 (3,8%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	47/113 (41,6%)	24/104 (23,1%)
Odpowiedź częściowa	22/113 (19,5%)	25/104 (24,0%)
Pacjenci z nawrotem po > 1 roku od rozpoczęcia ostatniej linii terapii		
ORR	234/263 (89,0%; 95% CI: 84,5%; 92,5%)	186/267 (69,7%; 95% CI: 63,8%; 75,1%)
Odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza	97/263 (36,9%)	27/267 (10,1%)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	42/263 (16,0%)	12/267 (4,5%)
Odpowiedź całkowita	55/263 (20,9%)	15/267 (5,6%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	97/263 (36,9%)	89/267 (33,3%)
Odpowiedź częściowa	40/263 (15,2%)	70/267 (26,2%)
<u>Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wskaźnik frailty index</u>		
Punkt końcowy	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)
frailty index: 0 (grupa fit)		

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

ORR, % (95% CI)	90% (95% CI: 84%; 95%)	75% (95% CI: 67%; 83%)	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	17/115 (15%)	6/114 (5%)	
Odpowiedź całkowita	22/115 (19%)	5/114 (4%)	
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	44/115 (38%)	43/114 (38%)	
Odpowiedź częściowa	21/115 (18%)	32/114 (28%)	
frailty index: 1 (grupa <i>intermediate</i>)			
ORR, % (95% CI)	89% (95% CI: 82%; 93%)	62% (95% CI: 54%; 70%)	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	19/149 (13%)	6/138 (4%)	
Odpowiedź całkowita	29/149 (19%)	6/138 (4%)	
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	61/149 (41%)	39/138 (28%)	
Odpowiedź częściowa	23/149 (15%)	35/138 (25%)	
frailty index: ≥ 2 (grupa <i>frail</i>)			
ORR, % (95% CI)	84% (95% CI: 75%; 91%)	64% (95% CI: 54%; 73%)	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	13/93 (14%)	2/103 (2%)	
Odpowiedź całkowita	16/93 (17%)	6/103 (6%)	
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	35/93 (38%)	28/103 (27%)	
Odpowiedź częściowa	14/93 (15%)	30/103 (29%)	
Odpowiedź kliniczna – ocena po 18 miesiącach terapii			
Okres leczenia [miesiące]	Skumulowana częstość ≥ CR [%] ^		Różnica odsetków KRd - Rd [p.p.]
	KRd, N = 392	Rd, N = 389	
3	12 (3,1%)	3 (0,8%)	2,3
6	53 (13,5%)	12 (3,1%)	10,4
9	82 (20,9%)	19 (4,9%)	16,0
12	95 (24,2%)	26 (6,7%)	17,5
15	107 (27,3%)	28 (7,2%)	20,1
18	112 (28,6%)	30 (7,7%)	20,9
21	116 (29,6%)	32 (8,2%)	21,4
24	120 (30,6%)	35 (9,0%)	21,6
27	122 (31,1%)	36 (9,3%)	21,8
30	125 (31,9%)	36 (9,3%)	22,6
Okres leczenia [miesiące]	Prawdopodobieństwo braku zdarzenia PFS (EFS, z ang. <i>event-free rates</i>)		
	KRd, ≥ CR	KRd, < CR	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

6	96,2%	85,0%
12	87,4%	67,7%
18	78,5%	55,1%
24	67,4%	43,1%
30	55,4%	35,8%

Ocena jakości życia

Wizyta	KRd (średnia punktacja EORTC QLQ-C30)	Rd (średnia punktacja EORTC QLQ-C30)	MD (SE, 95% CI) (LSM)	p
Liczba chorych z co najmniej jedną oceną w cyklu 1., 3., 6., 12. i 16. – odpowiednio 365 vs 348				
Dzień 1. cyklu 3	60,44	57,33	3,20 (1,369; 0,52; 5,89)	0,019
Dzień 1. cyklu 6	52,64	59,30	3,34 (1,443; 0,51; 6,17)	0,021
Dzień 1. cyklu 12	62,32	56,75	5,56 (1,605; 2,42; 8,71)	< 0,001
Dzień 1. cyklu 18	63,35	58,54	4,81 (1,793; 1,29; 8,33)	0,007
Wizyta	KRd, N	Rd, N	MD (95% CI) (LSM)	p
Ogólna ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30				
Ogółem	365	348	4,23 (2,09; 6,37)	< 0,001
Domena funkcjonowania fizycznego				
Cykl 3	357	338	0,51 (-1,83; 2,85)	0,67
Cykl 6	237	284	2,17 (-0,28; 4,62)	0,08
Cykl 12	256	212	1,49 (-1,19; 4,17)	0,27
Cykl 18	227	148	0,88 (-2,05; 3,81)	0,56
Ogółem	365	348	1,26 (-0,74; 3,26)	0,22
Domena funkcjonowania społecznego				
Cykl 3	357	337	-0,23 (-3,80; 3,34)	0,90
Cykl 6	326	284	1,07 (-2,69; 4,83)	0,58
Cykl 12	256	212	3,93 (-0,25; 8,10)	0,07
Cykl 18	227	148	4,47 (-0,16; 9,11)	0,06
Ogółem	365	348	2,31 (-0,57; 5,19)	0,12
Domena oceniająca objawy – zmęczenie				
Cykl 3	357	338	0,40 (-2,58; 3,39)	0,79
Cykl 6	327	284	-0,04 (-3,18; 3,10)	0,98

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Cykl 12	256	212	-1,16 (-4,64; 2,31)	0,51
Cykl 18	227	148	-1,05 (-4,90; 2,80)	0,59
Ogółem	365	348	-0,46 (-2,92; 1,99)	0,71
Domena oceniająca objawy – nudności/wymioty				
Cykl 3	357	338	-0,86 (-2,56; 0,83)	0,32
Cykl 6	327	284	-0,30 (-2,10; 1,49)	0,74
Cykl 12	256	212	-0,40 (-2,44; 1,63)	0,70
Cykl 18	227	148	-0,35 (-2,65; 1,95)	0,77
Ogółem	365	348	-0,48 (-1,71; 0,75)	0,44
Domena oceniająca objawy – ból				
Cykl 3	357	338	-2,02 (-5,32; 1,28)	0,23
Cykl 6	326	284	-1,47 (-4,94; 1,99)	0,40
Cykl 12	256	212	-0,68 (-4,49; 3,14)	0,73
Cykl 18	227	148	0,08 (-4,12; 4,29)	0,97
Ogółem	365	348	-1,02 (-3,77; 1,73)	0,47
Domena oceniająca objawy – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem				
Cykl 3	352	331	1,33 (-0,56; 3,22)	0,17
Cykl 6	324	284	-0,09 (-2,07; 1,88)	0,93
Cykl 12	254	211	-1,58 (-3,76; 0,59)	0,15
Cykl 18	223	146	-1,52 (-3,92; 0,89)	0,22
Ogółem	365	347	-0,47 (-2,05; 1,12)	0,56
Domena oceniająca objawy choroby				
Cykl 3	353	332	-1,51 (-3,86; 0,84)	0,21
Cykl 6	324	284	-1,87 (-4,33; 0,59)	0,14
Cykl 12	255	211	-2,09 (-4,81; 0,62)	0,13
Cykl 18	223	147	-1,88 (-4,89; 1,13)	0,22
Ogółem	365	347	-1,84 (-3,79; 0,12)	0,07
Wizyta	KRd (%)	Rd (%)	OR (95% CI)	p
≥ 5 pkt. różnicy w ogólnej ocenie jakości życia za pomocą skali EORTC QLQ-C30				
Cykl 3 (N = 125 vs N = 103)	31,6%	26,0%	1,32 (0,87; 1,80)	0,08
Cykl 6 (N = 123 vs N = 101)	31,1%	25,5%	1,32 (0,97; 1,81)	0,08
Cykl 12 (N = 101 vs N = 69)	25,5%	17,4%	1,62 (1,15; 2,28)	< 0,01

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: *Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020*)

Cykl 18 (N = 96 vs N = 51)	24,2%	12,9%	2,17 (1,49; 3,15)	< 0,001
≥ 15 pkt. różnicy w ogólnej ocenie jakości życia za pomocą skali EORTC QLQ-C30				
Cykl 3 (N = 89 vs N = 71)	22,5%	17,9%	1,34 (0,94; 1,90)	0,11
Cykl 6 (N = 90 vs N = 76)	22,7%	19,2%	1,24 (0,88; 1,75)	0,22
Cykl 12 (N = 79 vs N = 49)	19,9%	12,4%	1,77 (1,20; 2,61)	< 0,01
Cykl 18 (N = 70 vs N = 42)	17,7%	10,6%	1,81 (1,20; 2,73)	< 0,01

NO – nie osiągnięto.

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenie niepożądane	KRd, n (%) N = 392	Rd, n (%) N = 389
Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia (analiza główna)		
Zdarzenia związane z układem krwiotwórczym		
Niedokrwistość	167 (42,6%)	155 (39,8%)
Neutropenia	148 (37,8%)	131 (33,7%)
Małopłytkowość	114 (29,1%)	88 (22,6%)
Zdarzenia niezwiązane z układem krwiotwórczym		
Biegunka	166 (42,3%)	131 (33,7%)
Zmęczenie	129 (32,9%)	119 (30,6%)
Kaszel	113 (28,8%)	67 (17,2%)
Gorączka	112 (28,6%)	81 (20,8%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	112 (28,6%)	75 (19,3%)
Hipokaliemia	108 (27,6%)	52 (13,4%)
Kurcze mięśni	104 (26,5%)	82 (21,1%)
Obrzęki obwodowe	85 (21,7%)	75 (19,3%)
Zapalenie nosogardła	84 (21,4%)	63 (16,2%)
Zaparcia	79 (20,2%)	67 (17,2%)
Bóle pleców	67 (17,1%)	78 (20,1%)
Inne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania		
Duszność	76 (19,4%)	58 (14,9%)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Neuropatia obwodowa [^]	67 (17,1%)	66 (17,0%)
Nadciśnienie	56 (14,3%)	27 (6,9%)
Ostra niewydolność nerek [@]	33 (8,4%)	28 (7,2%)
Podwyższony poziom kreatyniny	26 (6,6%)	18 (4,6%)
Niewydolność serca [#]	25 (6,4%)	16 (4,1%)
Zakrzepica żył głębokich	26 (6,6%)	15 (3,9%)
Choroba niedokrwienna serca [§]	23 (5,9%)	18 (4,6%)
Zatorowość płucna	14 (3,6%)	9 (2,3%)
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy ^{&}	11 (2,8%)	13 (3,3%)
Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	59,7%	53,7%
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (analiza główna)		
Ogółem	83,7%	80,7%
Zdarzenia związane z układem krwiotwórczym		
Niedokrwistość	70 (17,9%)	67 (17,2%)
Neutropenia	116 (29,6%)	103 (26,5%)
Małopłytkowość	65 (16,6%)	48 (12,3%)
Zdarzenia niezwiązane z układem krwiotwórczym		
Biegunka	15 (3,8%)	16 (4,1%)
Zmęczenie	30 (7,7%)	25 (6,4%)
Kaszel	1 (0,3%)	0
Gorączka	7 (1,8%)	2 (0,5%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (1,8%)	4 (1,0%)
Hipokaliemia	37 (9,4%)	19 (4,9%)
Kurcze mięśni	4 (1,0%)	3 (0,8%)
Obrzęki obwodowe	5 (1,3%)	2 (0,5%)
Zapalenie nosogardła	1 (0,3%)	0
Zaparcia	1 (0,3%)	2 (0,5%)
Bóle pleców	5 (1,3%)	8 (2,1%)
Inne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania		
Duszność	11 (2,8%)	7 (1,8%)
Neuropatia obwodowa [^]	10 (2,6%)	12 (3,1%)
Nadciśnienie	17 (4,3%)	7 (1,8%)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Ostra niewydolność nerek [@]	13 (3,3%)	12 (3,1%)
Podwyższony poziom kreatyniny	4 (1,0%)	1 (0,3%)
Niewydolność serca [#]	15 (3,8%)	7 (1,8%)
Zakrzepica żył głębokich	7 (1,8%)	4 (1,0%)
Choroba niedokrwienna serca [§]	13 (3,3%)	8 (2,1%)
Zatorowość płucna	12 (3,1%)	9 (2,3%)
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy ^{&}	9 (2,3%)	11 (2,8%)
Zgon	6,9%	6,9%
Zgon związany z leczeniem	6	8
Zgon w przebiegu zawału serca	3	1
Zgon w przebiegu niewydolności serca	1	3
Zgon w przebiegu posocznicy	3	2

Zdarzenia niepożądane ogółem (analiza w podgrupach)

Analizowana podgrupa	KRd, n (%)	Rd, n (%)
<u>Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wskaźnika frailty index</u>		
frailty index 0 (grupa <i>fit</i>)	114/115 (99%)	113/114 (99%)
frailty index ≥2 (grupa <i>frail</i>)	91/92 (99%)	100/100 (100%)
<u>Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie liczby linii wcześniejszej terapii</u>		
Wczesny czas wystąpienia nawrotu choroby (<i>Early Relapsers</i>)	111/112 (99,1%)	96/100 (96,0%)
Późny czas wystąpienia nawrotu choroby (<i>Late Relapsers</i>)	251/260 (96,5%)	258/264 (97,7%)

Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie liczby linii wcześniejszej terapii

Zdarzenie niepożądane	KRd, n (%)	Rd, n (%)
1 linia wcześniejszej terapii		
Biegunka	83/182 (45,6%)	59/154 (38,3%)
Niedokrwistość	82/182 (45,1%)	66/154 (42,9%)
Zmęczenie	65/182 (35,7%)	45/154 (29,2%)
Neutropenia	59/182 (32,4%)	45/154 (29,2%)
Skurcze mięśni	55/182 (30,2%)	28/154 (18,2%)
URTI	54/182 (29,7%)	29/154 (18,8%)
Kaszel	50/182 (27,5%)	29/154 (18,8%)
gorączka	49/182 (26,9%)	33/154 (21,4%)
Małopłytkowość	49/182 (26,9%)	32/154 (20,8%)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Zapalenie nosogardzieli	48/182 (26,4%)	28/154 (18,2%)
Hipokaliemia	45/182 (24,7%)	25/154 (16,2%)
Obrzęk obwodowy	45/182 (24,7%)	28/154 (18,2%)
Zaparcie	43/182 (23,6%)	27/154 (17,5%)
Duszność	42/182 (23,1%)	22/154 (14,3%)
Bezsenna	38/182 (20,9%)	23/154 (14,9%)
Astenia	35/182 (19,2%)	29/154 (18,8%)
Mdłości	34/182 (18,7%)	26/154 (16,9%)
Hipokalcemia	33/182 (18,1%)	16/154 (10,4%)
Zapalenie płuc	31/182 (17,0%)	19/154 (12,3%)
Zapalenie oskrzeli	29/182 (15,9%)	21/154 (13,6%)
Ból pleców	27/182 (14,8%)	35/154 (22,7%)
Hipofosfatemia	27/182 (14,8%)	13/154 (8,4%)
Hiperglikemia	26/182 (14,3%)	17/154 (11,0%)
Wysypka	25/182 (13,7%)	23/154 (14,9%)
Ból stawów	22/182 (12,1%)	27/154 (17,5%)
Zawroty głowy	22/182 (12,1%)	19/154 (12,3%)
Ból kończyn	22/182 (12,1%)	19/154 (12,3%)
Ból głowy	21/182 (11,5%)	9/154 (5,8%)
Nadciśnienie tętnicze	21/182 (11,5%)	7/154 (4,5%)
RTI	20/182 (11,0%)	17/154 (11,0%)
Wymioty	20/182 (11,0%)	16/154 (10,4%)
Zmniejszony apetyt	19/182 (10,4%)	17/154 (11,0%)
Ból kości	15/182 (8,2%)	18/154 (11,7%)
AESI		
Niewydolność serca	10/182 (5,5%)	8/154 (5,2%)
Choroba niedokrwienna serca	12/182 (6,6%)	7/154 (4,5%)
Ostra niewydolność nerek	20/182 (11,0%)	10/154 (6,5%)
≥ 2 linie wcześniejszej terapii		
Biegunka	83/210 (39,5%)	72/235 (30,6%)
Niedokrwistość	85/210 (40,5%)	89/235 (37,9%)
Zmęczenie	64/210 (30,5%)	74/235 (31,5%)
Neutropenia	89/210 (42,4%)	86/235 (36,6%)
Skurcze mięśni	49/210 (23,3%)	54/235 (23,0%)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

URTI	58/210 (27,6%)	46/235 (19,6%)
Kaszel	63/210 (30,0%)	38/235 (16,2%)
gorączka	63/210 (30,0%)	48/235 (20,4%)
Małopłytkowość	65/210 (31,0%)	56/235 (23,8%)
Zapalenie nosogardzieli	36/210 (17,1%)	35/235 (14,9%)
Hipokaliemia	63/210 (30,0%)	27/235 (11,5%)
Obrzęk obwodowy	40/210 (19,0%)	47/235 (20,0%)
Zaparcie	36/210 (17,1%)	40/235 (17,0%)
Duszność	34/210 (16,2%)	36/235 (15,3%)
Bezsenność	37/210 (17,6%)	40/235 (17,0%)
Astenia	35/210 (16,7%)	27/235 (11,5%)
Mdłości	44/210 (21,0%)	29/235 (12,3%)
Hipokalcemia	30/210 (14,3%)	29/235 (12,3%)
Zapalenie płuc	37/210 (17,6%)	37/235 (15,7%)
Zapalenie oskrzeli	45/210 (21,4%)	33/235 (14,0%)
Ból pleców	40/210 (19,0%)	43/235 (18,3%)
Hipofosfatemia	25/210 (11,9%)	16/235 (6,8%)
Hiperglikemia	23/210 (11,0%)	21/235 (8,9%)
Wysypka	27/210 (12,9%)	37/235 (15,7%)
Ból stawów	27/210 (12,9%)	24/235 (10,2%)
Zawroty głowy	26/210 (12,4%)	25/235 (10,6%)
Ból kończyn	24/210 (11,4%)	22/235 (9,4%)
Ból głowy	32/210 (15,2%)	22/235 (9,4%)
Nadciśnienie tętnicze	35/210 (16,7%)	20/235 (8,5%)
RTI	23/210 (11,0%)	22/235 (9,4%)
Wymioty	27/210 (12,9%)	16/235 (6,8%)
Zmniejszony apetyt	25/210 (11,9%)	18/235 (7,7%)
Ból kości	24/210 (11,4%)	18/235 (7,7%)
AESI		
Niewydolność serca	15/210 (7,1%)	8/235 (3,4%)
Choroba niedokrwienności serca	11/210 (5,2%)	11/235 (4,7%)
Ostra niewydolność nerek	13/210 (6,2%)	18/235 (7,7%)
<u>Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wykonanego ASCT</u>		
Zdarzenie niepożądane	KRd,	Rd,

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, u których zastosowano w przeszłości ASCT		
AEs ogółem	213/215 (99%)	217/224 (97%)
Przerwanie leczenia z powodu		
AEs	49/215 (23%)	52/224 (23%)
AEs prowadzące do zgonu	13/215 (6%)	9/224 (4%)
AESI		
<i>Niedokrwistość</i>	99/215 (46%)	90/224 (40%)
<i>Małopłytkowość</i>	77/215 (36%)	52/224 (23%)
Neutropenia	97/215 (45%)	81/224 (36%)
Nadciśnienie	32/215 (15%)	18/224 (8%)
Neuropatia obwodowa	41/215 (19%)	36/224 (16%)
Niewydolność serca	9/215 (4%)	9/224 (4%)
Ostra niewydolność nerek	17/215 (8%)	11/224 (5%)
Pacjenci z pierwszym nawrotem choroby po ASCT w I linii terapii		
AEs ogółem	88/88 (100%)	77/78 (99%)
Przerwanie leczenia z powodu		
AEs	20/88 (23%)	20/78 (25%)
AEs prowadzące do zgonu	1/88 (1,1%)	2/78 (3%)
AESI		
<i>Niedokrwistość</i>	43/88 (49%)	34/78 (44%)
<i>Małopłytkowość</i>	27/88 (31%)	17/78 (22%)
Neutropenia	34/88 (39%)	24/78 (31%)
Nadciśnienie	13/88 (15%)	4/78 (5%)
Neuropatia obwodowa	21/88 (24%)	11/78 (14%)
Niewydolność serca	1/88 (1,1%)	4/78 (5%)
Ostra niewydolność nerek	8/88 (9%)	2/78 (3%)
Pacjenci, u których zastosowano w przeszłości ASCT		
AEs ogółem	168/177 (95%)	162/165 (98%)
Przerwanie leczenia z powodu		
AEs	34/177 (19%)	33/165 (20%)
AEs prowadzące do zgonu	19/177 (11%)	20/165 (12%)
AESI		
<i>Niedokrwistość</i>	67/177 (38%)	66/165 (40%)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Małopłytkowość	35/177 (20%)	36/165 (22%)
Neutropenia	51/177 (29%)	50/165 (30%)
Nadciśnienie	25/177 (14%)	8/165 (5%)
Neuropatia obwodowa	27/177 (15%)	31/165 (19%)
Niewydolność serca	16/177 (9%)	7/165 (4%)
Ostra niewydolność nerek	14/177 (8%)	17/165 (10%)
<u>Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czasu wystąpienia nawrotu choroby, ryzyka cytogenetycznego, liczby linii wcześniejszej terapii, stopnia frailty index)</u>		
AEs ≥3 stopnia	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)
Wczesny nawrót choroby		
AEs ≥3 stopnia ogółem	92/112 (82,1%)	81/100 (81,0%)
AEs prowadzące do zgonu (AEs 5 stopnia)	17/112 (15,2%)	13/100 (13,0%)
Późny nawrót choroby		
AEs ≥3 stopnia ogółem	221/260 (85,0%)	212/264 (80,3%)
AEs prowadzące do zgonu (AEs 5 stopnia)	19/260 (7,3%)	22/264 (8,3%)
Wysokie ryzyko cytogenetyczne		
AEs ≥3 stopnia ogółem	41/46 (89,1%)	40/51 (78,4%)
Zgony w okresie 30 dni od ostatniej dawki leczenia	4/46 (8,7%)	2/51 (3,9%)
Standardowe ryzyko cytogenetyczne		
AEs ≥3 stopnia ogółem	125/146 (85,6%)	142/168 (84,5%)
Zgony w okresie 30 dni od ostatniej dawki leczenia	9/146 (6,2%)	12/168 (7,1%)
Nieznany status ryzyka cytogenetycznego		
AEs ≥3 stopnia ogółem	162/200 (81,0%)	132/170 (77,6%)
Zgony w okresie 30 dni od ostatniej dawki leczenia	17/200 (8,5%)	19/170 (11,2%)
1 linia wcześniejszej terapii		
AEs ≥3 stopnia ogółem, %	85,7%	79,9%
Neutropenia	48/182 (26,4%)	34/154 (22,1%)
Niedokrwistość	31/182 (17,0%)	30/154 (19,5%)
Małopłytkowość	28/182 (15,4%)	18/154 (11,7%)
Zapalenie płuc	22/182 (12,1%)	16/154 (10,4%)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Hipofosfatemia	18/182 (9,9%)	8/154 (5,2%)
Hipokaliemia	14/182 (7,7%)	11/154 (7,1%)
Zmęczenie	13/182 (7,1%)	10/154 (6,5%)
Hiperglikemia	11/182 (6,0%)	10/154 (6,5%)
Zaćma	10/182 (5,5%)	4/154 (2,6%)
Zatorowość płucna	8/182 (4,4%)	4/154 (2,6%)
RTI	8/182 (4,4%)	3/154 (1,9%)
Astenia	7/182 (3,8%)	5/154 (3,2%)
Nadciśnienie tętnicze	7/182 (3,8%)	1/154 (0,6%)
Hipokalcemia	7/182 (3,8%)	3/154 (1,9%)
Bezsenna	7/182 (3,8%)	4/154 (2,6%)
Biegunka	6/182 (3,3%)	6/154 (3,9%)
Leukopenia	6/182 (3,3%)	5/154 (3,2%)
Limfopenia	6/182 (3,3%)	3/154 (1,9%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	6/182 (3,3%)	3/154 (1,9%)
Wysypka	4/182 (2,2%)	5/154 (3,2%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	4/182 (2,2%)	1/154 (0,6%)
Duszność	4/182 (2,2%)	4/154 (2,6%)
Omdlenie	3/182 (1,6%)	2/154 (1,3%)
AESI		
Niewydolność serca	6/182 (3,3%)	3/154 (1,9%)
Choroba niedokrwienna serca	9/182 (4,9%)	2/154 (1,3%)
Ostra niewydolność nerek	6/182 (3,3%)	5/154 (3,2%)
≥ 2 linie wcześniejszej terapii		
AEs ≥3 stopnia ogółem	174*/212 (81,9%)	194*/239 (81,3%)
Neutropenia	68/210 (32,4%)	69/235 (29,4%)
Niedokrwistość	39/210 (18,6%)	37/235 (15,7%)
Małopłytkowość	37/210 (17,6%)	30/235 (12,8%)
Zapalenie płuc	27/210 (12,9%)	25/235 (10,6%)
Hipofosfatemia	15/210 (7,1%)	10/235 (4,3%)
Hipokaliemia	23/210 (11,0%)	8/235 (3,4%)
Zmęczenie	17/210 (8,1%)	15/235 (6,4%)
Hiperglikemia	9/210 (4,3%)	8/235 (3,4%)
Zaćma	5/210 (2,4%)	6/235 (2,6%)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Zatorowość płucna	4/210 (1,9%)	5/235 (2,1%)
RTI	8/210 (3,8%)	5/235 (2,1%)
Astenia	7/210 (3,3%)	3/235 (1,3%)
Nadciśnienie tętnicze	10/210 (4,8%)	6/235 (2,6%)
Hipokalcemia	6/210 (2,9%)	3/235 (1,3%)
Bezsensowność	4/210 (1,9%)	7/235 (3,0%)
Biegunka	9/210 (4,3%)	10/235 (4,3%)
Leukopenia	6/210 (2,9%)	11/235 (4,7%)
Limfopenia	5/210 (2,4%)	5/235 (2,1%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	6/210 (2,9%)	6/235 (2,6%)
Wysypka	1/210 (0,5%)	1/235 (0,4%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	8/210 (3,8%)	10/235 (4,3%)
Duszność	7/210 (3,3%)	3/235 (1,3%)
Omdlenie	2/210 (1,0%)	8/235 (3,4%)
AESI		
Niewydolność serca	9/210 (4,3%)	4/235 (1,7%)
Choroba niedokrwienna serca	4/210 (1,9%)	6/235 (2,6%)
Ostra niewydolność nerek	7/210 (3,3%)	7/235 (3,0%)
frailty index: 0 (grupa fit)		
AEs ≥3 stopnia ogółem	102/115 (89%)	96/114 (84%)
AESI ≥3 stopnia		
Neuropatia obwodowa	4/115 (3%)	1/114 (1%)
Ostra niewydolność nerek	5/115 (4%)	3/114 (3%)
Niewydolność serca	5/115 (4%)	2/114 (2%)
Choroba niedokrwienna serca	4/115 (3%)	3/114 (3%)
Nadciśnienie płucne	0/115 (0,0%)	0/114 (0,0%)
Nadciśnienie tętnicze	11/115 (10%)	1/114 (1%)
frailty index: ≥2 (grupa frail)		
AEs ≥3 stopnia ogółem	86/92 (93%)	94/100 (94%)
AESI ≥3 stopnia		
Neuropatia obwodowa	2/92 (2%)	5/100 (5%)
Ostra niewydolność nerek	3/92 (3%)	6/100 (6%)
Niewydolność serca	9/92 (10%)	1/100 (1%)
Choroba niedokrwienna serca	7/92 (8%)	4/100 (4%)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Nadciśnienie płucne	1/92 (1%)	0/100 (0,0%)
Nadciśnienie tętnicze	7/92 (8%)	1/100 (1%)

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego zastosowania ASCT)

Pacjenci, u których zastosowano w przeszłości ASCT

AEs ≥ 3 stopnia	187/215 (87%)	177/224 (79%)
AESI ≥ 3 stopnia		
Niedokrwistość	39/215 (18%)	38/224 (17%)
Małopłytkowość	43/215 (20%)	29/224 (13%)
Neutropenia	73/215 (34%)	65/224 (29%)
Nadciśnienie	9/215 (4%)	4/224 (1,8%)
Neuropatia obwodowa	6/215 (3%)	4/224 (1,8%)
Niewydolność serca	4/215 (2%)	3/224 (1,3%)
Ostra niewydolność nerek	6/215 (3%)	4/224 (1,8%)

Pacjenci, u których nie stosowano w przeszłości ASCT

AEs ≥ 3 stopnia	140/177 (79%)	135/165 (82%)
Przerwanie leczenia z powodu:		
AEs	34/177 (19%)	33/165 (20%)
AEs prowadzące do zgonu	19/177 (11%)	20/165 (12%)
AESI ≥ 3 stopnia		
Niedokrwistość	32/177 (18%)	28/165 (17%)
Małopłytkowość	21/177 (12%)	18/165 (11%)
Neutropenia	42/177 (24%)	36/165 (22%)
Nadciśnienie	9/177 (5%)	3/165 (1,8%)
Neuropatia obwodowa	4/177 (2%)	8/165 (5%)
Niewydolność serca	11/177 (6%)	3/165 (2%)
Ostra niewydolność nerek	5/177 (3%)	8/165 (5%)

AEs prowadzące do zakończenia leczenia – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czasu wystąpienia nawrotu, stopnia frailty index

Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)
Wczesny czas wystąpienia nawrotu choroby (<i>Early Relapsers</i>)		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	33/112 (29,5%)	29/100 (29,0%)
Późny czas wystąpienia nawrotu choroby (<i>Late Relapsers</i>)		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	66/260 (25,4%)	62/264 (23,5%)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

frailty index: 0 (grupa fit)		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	38/115 (33%)	34/114 (30%)
AESI prowadzące do zakończenia leczenia ogółem		
Neuropatia obwodowa	2/115 (2%)	0/114 (0,0%)
Ostra niewydolność nerek	0/115 (0,0%)	1/114 (1%)
Niewydolność serca	0/115 (0,0%)	0/114 (0,0%)
Choroba niedokrwienna serca	1/115 (1%)	3/114 (3%)
Nadciśnienie płucne	0/115 (0,0%)	0/114 (0,0%)
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia	27/115 (23%)	22/114 (19%)
Mediana czasu trwania leczenia [tygodnie]	102,1	73,5
Mediana relatywnej intensywności dawki karfilzomibu [%]	93,7	–
frailty index: ≥ 2 (grupa frail)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	34/92 (37%)	43/100 (43%)
AESI prowadzące do zakończenia leczenia ogółem		
Neuropatia obwodowa	0/92 (0,0%)	1/100 (1%)
Ostra niewydolność nerek	2/92 (2%)	3/100 (3%)
Niewydolność serca	2/92 (2%)	1/100 (1%)
Choroba niedokrwienna serca	3/92 (3%)	0/100 (0,0%)
Nadciśnienie płucne	0/92 (0,0%)	0/100 (0,0%)
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia	17/92 (18%)	27/100 (27%)
Mediana czasu trwania leczenia [tygodnie]	82,4	57,1
Mediana relatywnej intensywności dawki karfilzomibu [%]	91,2	–
Wysokie ryzyko cytogenetyczne		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	12/46 (26,1%)	12/51 (23,5%)
Standardowe ryzyko cytogenetyczne		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	33/146 (22,6%)	45/168 (26,8%)
Nieznany status ryzyka cytogenetycznego		

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

AEs prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	57/200 (28,5%)	40/170 (23,5%)
<u>Zdarzenia niepożądane po 18 miesiącach terapii</u>		
AEs ogółem	379 (96,7%)	372 (95,6%)
AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia	315 (80,4%)	293 (75,3%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	211 (53,8%)	180 (46,3%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	83 (21,2%)	81 (20,8%)
Zgon z powodu AEs	25 (6,4%)	29 (7,5%)
AEs specjalnego zainteresowania		
Niedokrwistość	157 (40,1%)	147 (37,8%)
Małopłytkowość	107 (27,3%)	84 (21,6%)
Neutropenia	137 (34,9%)	126 (32,4%)
Nadciśnienie tętnicze	51 (13,0%)	23 (5,9%)
Duszności	82 (20,9%)	67 (17,2%)
Neuropatia obwodowa (SMQN)	59 (15,1%)	55 (14,1%)
Niewydolność serca (SMQN)	23 (5,9%)	13 (3,3%)
Ostra niewydolność nerek (SMQN)	26 (6,6%)	24 (6,2%)
AEs specjalnego zainteresowania o nasileniu ≥ 3 stopnia		
Niedokrwistość	69 (17,6%)	65 (16,7%)
Małopłytkowość	63 (16,1%)	47 (12,1%)
Neutropenia	111 (28,3%)	99 (25,4%)
Nadciśnienie tętnicze	16 (4,1%)	5 (1,3%)
Duszności	10 (2,6%)	6 (1,5%)
Neuropatia obwodowa (SMQN)	9 (2,3%)	9 (2,3%)
Niewydolność serca (SMQN)	14 (3,6%)	5 (1,3%)
Ostra niewydolność nerek (SMQN)	9 (2,3%)	12 (3,1%)
Analiza zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym		
<u>Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia</u>		
Niewydolność serca	25/392 (6,4%)	16/389 (4,1%)
Nadciśnienie tętnicze	62/392 (15,8%)	32/389 (8,2%)
Duszność	89/392 (22,7%)	70/389 (18,0%)
Choroba niedokrwienna serca	23/392 (5,9%)	18/389 (4,6%)
<u>Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia</u>		

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Niewydolność serca	15/392 (3,8%)	7/389 (1,8%)
Nadciśnienie tętnicze	22/392 (5,6%)	8/389 (2,1%)
Duszność	12/392 (3,1%)	8/389 (2,1%)
Choroba niedokrwienna serca	13/392 (3,3%)	8/389 (2,1%)
<u>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki stosowanej terapii</u>		
Niewydolność serca	4/392 (1,0%)	3/389 (0,8%)
Nadciśnienie tętnicze	3/392 (0,8%)	3/389 (0,8%)
Duszność	5/392 (1,3%)	1/389 (0,3%)
Choroba niedokrwienna serca	1/392 (0,3%)	2/389 (0,5%)
<u>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia stosowanej terapii</u>		
Niewydolność serca	2/392 (0,5%)	3/389 (0,8%)
Nadciśnienie tętnicze	1/392 (0,3%)	1/389 (0,3%)
Duszność	0/392 (0,0%)	1/389 (0,3%)
Choroba niedokrwienna serca	5/392 (1,3%)	2/389 (0,5%)
<u>Zdarzenia niepożądane będące przyczyną zgonu</u>		
Niewydolność serca	3/392 (0,8%)	4/389 (1,0%)
Nadciśnienie tętnicze	0	0
Duszność	0	0
Choroba niedokrwienna serca	3/392 (0,8%)	2/389 (0,5%)
Zdarzenie	NNT/NNH	
Niewydolność serca \geq 3 stopnia	102,8	
Nadciśnienie tętnicze \geq 3 stopnia	75,1	
PFS	8,2	
Zaktualizowana analiza bezpieczeństwa		
Zdarzenie niepożądane	KRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)
<u>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) dowolnego stopnia</u>		
Niedokrwistość	169/392 (43,1%)	158/389 (40,6%)
Neutropenia	157/392 (40,1%)	136/389 (35,0%)
Trombocytopenia	115/392 (29,3%)	94/389 (24,2%)
Biegunka	174/392 (44,4%)	145/389 (37,3%)
Zmęczenie	131/392 (33,4%)	124/389 (31,9%)
Kaszel	116/392 (29,6%)	70/389 (18,0%)
Gorączka	117/392 (29,8%)	84/389 (21,6%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	118/392 (30,1%)	81/389 (20,8%)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Hipokaliemia	116/392 (29,6%)	58/389 (14,9%)
Skurcze mięśniowe	106/392 (27,0%)	82/389 (21,1%)
Zapalenie płuc	91/392 (23,2%)	66/389 (17,0%)
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	80/392 (20,4%)	68/389 (17,5%)
Nudności	82/392 (20,9%)	56/389 (14,4%)
Zapalenie oskrzeli	79/392 (20,2%)	59/389 (15,2%)
Zaparcia	81/392 (20,7%)	70/389 (18,0%)
Bezsenna	81/392 (20,7%)	65/389 (16,7%)
Ból pleców	73/392 (18,6%)	83/389 (21,3%)
<u>Częstość występowania TEAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia</u>		
Niedokrwistość	73/392 (18,6%)	68/389 (17,5%)
Neutropenia	122/392 (31,1%)	107/389 (27,5%)
Trombocytopenia	66/392 (16,8%)	51/389 (13,1%)
Biegunka	18/392 (4,6%)	17/389 (4,4%)
Zmęczenie	32/392 (8,2%)	26/389 (6,7%)
Kaszel	1/392 (0,3%)	0/389 (0,0%)
Gorączka	7/392 (1,8%)	3/389 (0,8%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9/392 (2,3%)	4/389 (1,0%)
Hipokaliemia	41/392 (10,5%)	23/389 (5,9%)
Skurcze mięśniowe	5/392 (1,3%)	4/389 (1,0%)
Zapalenie płuc	63/392 (16,1%)	47/389 (12,1%)
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	1/392 (0,3%)	0/389 (0,0%)
Nudności	3/392 (0,8%)	4/389 (1,0%)
Zapalenie oskrzeli	8/392 (2,0%)	12/389 (3,1%)
Zaparcia	1/392 (0,3%)	2/389 (0,5%)
Bezsenna	12/392 (3,1%)	11/389 (2,8%)
Ból pleców	6/392 (1,5%)	12/389 (3,1%)
<u>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) dowolnego stopnia</u>		
Ostra niewydolność nerek	36/392 (9,2%)	30/389 (7,7%)
Niewydolność serca	28/392 (7,1%)	16/389 (4,1%)
Schematyczna choroba serca	27/392 (6,9%)	18/389 (4,6%)
Nadciśnienie tętnicze	67/392 (17,1%)	34/389 (8,7%)

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020)

Trombocytopenia	128/392 (32,7%)	102/389 (26,2%)
Neuropatia obwodowa	74/392 (18,9%)	67/389 (17,2%)
<u>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) o nasileniu ≥ 3 stopnia</u>		
Ostra niewydolność nerek	15/392 (3,8%)	13/389 (3,3%)
Niewydolność serca	17/392 (4,3%)	8/389 (2,1%)
Schematyczna choroba serca	15/392 (3,8%)	9/389 (2,3%)
Nadciśnienie tętnicze	25/392 (6,4%)	9/389 (2,3%)
Trombocytopenia	79/392 (20,2%)	58/389 (14,9%)
Neuropatia obwodowa	11/392 (2,8%)	12/389 (3,1%)
<u>Częstość występowania zaburzeń serca ze skutkiem śmiertelnym związanych z leczeniem</u>		
Ogółem	10/392 (2,6%)	9/389 (2,3%)
Zawał mięśnia sercowego	3/392 (0,8%)	2/389 (0,5%)
Zatrzymanie akcji serca	2/392 (0,5%)	1/389 (0,3%)
Niewydolność serca	1/392 (0,3%)	3/389 (0,8%)
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	1/392 (0,3%)	1/389 (0,3%)
Ostry zawał mięśnia sercowego	1/392 (0,3%)	0/389 (0,0%)
Ostra niewydolność serca	1/392 (0,3%)	0/389 (0,0%)
Dysfunkcja lewej komory	1/392 (0,3%)	0/389 (0,0%)
Ostry zespół wieńcowy	0/392 (0,0%)	1/389 (0,3%)
Arytmia	0/392 (0,0%)	1/389 (0,3%)

[^] pojęcie neuropatii obwodowej obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciową, polineuropatię, neuralgię, obwodową neuropatię ruchową, zaburzenia czuciowo-ruchowe (*sensorimotor disorder*), utratę czucia (*sensory loss*) i neuropatię toksyczną;

[@] pojęcie ostrej niewydolności nerek obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): ostrą niewydolność nerek, niewydolność nerek, upośledzenie funkcji nerek, azotemię, oligurię, bezmocz (anurię), nefropatię toksyczną i przednerkową niewydolność nerek;

[#] pojęcie niewydolności serca obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, obrzęk płuc, przekrwienie wątroby (*hepatic congestion*), niewydolność krążeniowo-oddechową, ostry obrzęk płuc, ostrą niewydolność serca i prawokomorową niewydolność serca;

[§] pojęcie choroby niedokrwiennej serca obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, podwyższony poziom kinazy kreatynowej (CK) we krwi, chorobę wieńcową, niedokrwienie mięśnia sercowego, niedrożność (*occlusion*) tętnicy wieńcowej, podwyższony poziom troponiny we krwi, podwyższony poziom troponiny T we krwi, ostry zespół wieńcowy, nieprawidłowości w próbie wysiłkowej, zespół takotsubo (kardiomiopatia indukowana stresem), dławicę niestabilną, zwężenie tętnicy wieńcowej, zaburzenia w obrębie ST-T w badaniu EKG i nieprawidłowy załamek T w badaniu EKG;

[&] pojęcie drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego obejmowało (wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania): zespół mielodysplastyczny, ostrą białaczkę szpikową, nowotwór złośliwy okrężnicy, nowotwór złośliwy okrężnicy i odbytnicy, nowotwór złośliwy wątroby, ostrą białaczkę limfoblastyczną, gruczolakoraka, nowotwór przewodu pokarmowego (*gastrointestinal neoplasm*), nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, czerniak złośliwy, nowotwór złośliwy opłucnej, przerzutowego raka trzustki, niedrobnokomórkowego raka płuca, gruczolakoraka trzustki, nowotwór złośliwy odbytu i raka przejściowokomórkowego.

Uwagi

- Data odcięcia danych dla analizy *interim* PFS: 16 czerwca 2014 r.
- Data odcięcia danych dla końcowej analizy OS: 28 kwietnia 2017 r.

ASPIRE (NCT01080391; publikacje: *Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Hari 2017, Chari 2018, Dimopoulos 2018, Mateos 2018, Siegel 2018, Facon 2020*)

- Pacjentów włączonych do badania randomizowano przy użyciu metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na poziom $\beta 2$ mikroglobuliny (< vs ≥ 2.5 mg/L), wcześniejsze stosowanie bortezomibu (nie vs tak) i wcześniejsze stosowanie lenalidomidu (nie vs tak).
- W badaniu nie zastosowano zaślepienia osób uczestniczących w badaniu (próba *open-label*), jednak część punktów końcowych – PFS, odpowiedź kliniczna, były oceniane również przez zaślepioną komisję.

W opisie wykorzystano następujące publikacje:

- *Stewart 2015* (główna publikacja) wraz z załączonym protokołem (odcięcie danych: 16.06.2014 r.),
- *Avet-Loiseau 2016* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na poziom ryzyka cytogenetycznego),
- *Stewart 2016* (analiza jakości życia),
- *Dimopoulos 2017a* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek),
- *Dimopoulos 2017b* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniej stosowane protokoły leczenia),
- *Hari 2017* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie ASCT),
- *Chari 2018* (analiza zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym),
- *Dimopoulos 2018* (analiza po 18 miesiącach terapii),
- *Mateos 2018* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wystąpienie wczesnego lub późnego nawrotu choroby),
- *Siegel 2018* (końcowa analiza OS, zaktualizowana analiza bezpieczeństwa; odcięcie danych: 28.04.2017 r.),
- *Facon 2020* (analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie frailty index).

15.12.2 Badanie Byun 2020

Tabela 107. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Byun 2020*.

Byun 2020			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana: 29 (zakres: 6-52) miesięcy
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Korea)	Sponsor	<i>National Research Foundation of Korea</i>
Analiza statystyczna	Różnice między wyróżnionymi podgrupami analizowano z użyciem testu t studenta i jednokierunkowej analizy wariancji w przypadku zmiennych ciągłych oraz wykorzystując test χ^2 Pearsona dla danych katégorycznych. PFS analizowano z wykorzystaniem metody Kaplan-Meiera. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.		
Interwencja i komparatory	28-dniowe cykle leczenia KRd: karfilzomib w dawce 20/27 mg/m ² (w dniach 1.-2., 8.-9., 15.-16.), lenalidomid w dawce 25 mg/dzień (w dniach 1-21) oraz deksametazon w dawce 40 mg/tydz. Mediana liczby cykli KRd (zakres) w populacji ogólnej badania: 7 (1-24).		

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Byun 2020				
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z MM, którzy otrzymali Vtd jako I linię leczenia i jako II linię terapii otrzymali KRd, którzy mogli być kwalifikowani do HSCT 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
N = 55	58 (30-65)	32 (58,2%)	0-1: 44 (80,0%) ≥ 2: 11 (20,0%)	bd.
Przeływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> Do badania retrospektywnie włączono 55 pacjentów (w tym podgrupa KRd: 41 i podgrupa KRd+HSCT: 14). 			
Główne wyniki				
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (populacja ogólna): sCR (6 [10,9%]), CR (20 [36,4%]), VGPR (8 [14,5%]), PR (15 [27,3%]), StD (3 [5,5%]), PD (3 [5,5%]) Odpowiedź na leczenie (KRd): sCR (5 [12,2%]), CR (15 [36,6%]), VGPR (4 [9,8%]), PR (12 [29,3%]), StD (2 [4,9%]), PD (3 [7,3%]) Odpowiedź na leczenie (KRd+HSCT): sCR (1 [7,1%]), CR (5 [35,7%]), VGPR (4 [28,6%]), PR (3 [21,4%]), StD (1 [7,1%]), PD (0 [0%]) Mediana PFS w populacji ogólnej (zakres): 10 miesięcy (0-25) Mediana PFS KRd vs KRd+HSCT: 12 miesięcy vs nie osiągnięta, p = 0,004 (bez względu czy było to pierwsze HSCT [p = 0,037] czy drugie [p = 0,038]) Mediana PFS w podgrupie KRd (pacjenci z opornością na bortezomib vs bez niej): 12 miesięcy vs 14 miesięcy, p = 0,039 Mediana PFS w podgrupie KRd+HSCT (pacjenci z opornością na bortezomib vs bez niej): brak różnic Mediana OS KRd vs KRd+HSCT: p = 0,061 			
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> Podczas terapii KRd u 3 pacjentów z powodu ostrej niewydolności nerek, a dwa z nich były związane z zespołem rozpadu guza U 3 chorych stwierdzono niewydolność serca stopnia 1., u dwóch z nich występowało nadciśnienie tętnicze w wywiadzie – wszystkie kontrolowano po odstawieniu K, ale terapia ta została całkowicie zakończona decyzją lekarza (chorzy kontynuowali terapię lenalidomidem i deksametazonem, a u jednego wykonano przeszczepienie autologiczne) Odnotowano 1 przypadek niewydolności serca stopnia 2. – chory wyzdrowiał całkiem po odstawieniu K Nie stwierdzono przypadków choroby niedokrwiennej serca lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych Odnotowano 12 przypadków zakażeń, w tym: 1 prątkiem gruźlicy, 2 zakażenia grypą typu A z zapaleniem płuc, 1 zapalenie płuc związane z <i>pneumocystis jirovecii</i>, 1 rozsiane zakażenie grzybicze i 1 bakteriami <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 			
Uwagi				
<ul style="list-style-type: none"> Okres trwania badania: styczeń 2016 r. do grudzień 2018 r. W badaniu wyróżniono podgrupy KRd i KRd+HSCT 				

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

15.12.3 Badanie Calafiore 2020

Tabela 108. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Calafiore 2020*.

Calafiore 2020				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej		Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	1 (Włochy)		Sponsor	Research Funding for University of Catania
Analiza statystyczna	Stosowano statystyki opisowe oraz test dokładny Fishera.			
Interwencja i komparatory	<p>Leczenie KRd składało się z 28-dniowych cykli, podczas których karfilzomib był podawany dożylnie przez 2 następujące po sobie dni w tygodniu, przez 3 tygodnie. Karfilzomib podawano w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/ m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosiła 40 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można było zwiększyć do 27 mg/ m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. pomijano. Lenalidomid podawano zazwyczaj doustnie w dawce 25 mg w dniach 1-21 każdego 28-tygodniowego cyklu, a deksametazon w dawce 40 mg raz w tygodniu (dla pacjentów w wieku < 75 lat) i 20 mg raz w tygodniu (dla pacjentów w wieku ≥ 75 lat) do progresji.</p> <p>Autorzy próby podali, że w ramach leczenia współtowarzyszącego pacjenci otrzymywali profilaktykę przeciwwązakaźną, składającą się z trimetoprimu i sulfametoksazolu w dawce 800 mg dwa razy dziennie dwa dni w tygodniu i acyklowiru w dawce 200-400 mg dziennie. W ramach profilaktyki wtórnej stosowano erytropoetynę, przyjmowaną zgodnie z wytycznymi ESMO. W grupie KRd w ramach profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 26 pacjentów otrzymywało kwas acetylosalicylowy, 1 heparynę o niskiej masie cząsteczkowej, a 4 inną terapię.</p>			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z RRMM W okresie od kwietnia 2013 r. do lutego 2020 r. chorzy otrzymali w ramach schematu ratunkowego trzeciej linii leki drugiej generacji, w tym KRd, w <i>Division of Hematology University Hospital</i> w Katanii we Włoszech, ale nie w ramach badania klinicznego 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
N = 31	66 (50-78)	22 (71%)	0-2: 26 (84%) > 2: 5 (16%)	23 (74%)
Przeływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> Do badania retrospektywnie włączono 31 pacjentów. 			
Główne wyniki				
<u>Analiza skuteczności</u>	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 			
<u>Analiza bezpieczeństwa</u>	<ul style="list-style-type: none"> U 5/31 (16,1%) stwierdzono przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1 z nich miał indywidualny czynnik rozwoju tego schorzenia, natomiast pozostali ≥ 3 takie czynniki i nie posiadali czynników ryzyka związanych z MM) 			
Kyprolis (karfilzomib)	w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem			

Calafiore 2020

- U dwóch chorych rozwinęła się dystalna zakrzepica żył głębokich w ciągu 2 pierwszych miesięcy od rozpoczęcia leczenia, a u jednego po roku terapii. Dwóch pacjentów doświadczyło zatorowości płucnej z dusznością, bólem w klatce piersiowej i kaszlem (u jednego z nich stwierdzono proksymalną zakrzepicę żył głębokich)

Uwagi

- W badaniu wyróżniono jeszcze pacjentów stosujących EloRd, daratumumab i PomaD, które nie stanowiły komparatorów dla KRd

15.12.4 Badanie Chari 2020Tabela 109. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Chari 2020.

Chari 2020				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej		Okres obserwacji	mediana: 14,8 miesiąca
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVB	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (USA)		Sponsor	Takeda Pharmaceutical Company Limited
Analiza statystyczna	Czas do kolejnej linii leczenia oraz czas trwania leczenia szacowano z wykorzystaniem metody Kaplan-Meiera.			
Interwencja i komparatory	Nie podano szczegółów na temat dawkowania poszczególnych schematów leczenia.			
Populacja				
Kryteria włączenia	▪ Dorośli pacjenci z RRMM zarejestrowani w <i>Optum's deidentified electronic health record (EHR) database</i> , którzy otrzymali schemat KRd, VRd lub IRd w ramach \geq II linii leczenia po 1 stycznia 2014 r.			
Kryteria wykluczenia	▪ Otrzymanie SCT podczas analizowanej linii leczenia lub zastosowanie terapii przeciwnowotworowej lub SCT w okresie 6 miesięcy przed pierwszym rozpoznaniem MM			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
N = 208	65 (56; 74)	bd.	0-1: 63 (30,3%) 2-4: 8 (3,9%) nieznane: 137 (65,9%)	59 (28,4%)
Przeptyw chorych	▪ Do badania retrospektywnie włączono 208 chorych w grupie KRd.			
Główne wyniki				
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w II lub więcej linii terapii (bez dopasowania): 8,6 miesiąca ▪ Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w II lub III linii terapii (bez dopasowania): 9,5 miesiąca 			

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Chari 2020

- Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w II lub więcej linii terapii (z dopasowaniem): 10,9 miesiąca

Analiza bezpieczeństwa

- Nie przedstawiono

Uwagi

- W badaniu wyróżnione jeszcze grupy, która nie stanowiły komparatora niniejszej analizy

15.12.5 Badanie Conticello 2019Tabela 110. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Conticello 2019*.

Conticello 2019			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana: 23,9 (zakres: 1-34) miesiąca
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	12 (Sycylia)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Zastosowano statystyki opisowe. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.		
Interwencja i komparatory	<p>Wszyscy pacjenci otrzymali karfilzomib w dawce 20 mg/m² w 30-minutowym wlewie w 1. i 2. dniu, a następnie w dawce 27 mg/m² w dniach 8., 9., 15. i 16. 1. cyklu oraz w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. kolejnych cykli. Oprócz tego chorzy otrzymywali deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. oraz lenalidomid w dawce 25 mg doustnie w dniach 1-21. każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p>Zgodnie z harmonogramem badania <i>ASPIRE</i> leczenie zaplanowano na 18 miesięcy, a następnie kontynuowano leczenie lenalidomidem i deksametazonem aż do wystąpienia progresji. W przypadku wystąpienia określonych wcześniej zdarzeń hematologicznych i niehematologicznych dawki karfilzomibu i lenalidomidu mogły być zmniejszane, zgodnie z rekomendacjami producenta i wyborem lekarza.</p> <p>Leczenie przerywano w sytuacji wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych AEs bądź cofnięcia zgody. W niektórych ośrodkach zdecydowano się kontynuować terapię poza 18 zaplanowanych cykli, do momentu wystąpienia progresji.</p> <p>Leczenie współtowarzyszące: podczas leczenia KRd 100 pacjentów otrzymywało bifosfoniany co 4 tygodnie. Profilaktykę antybiotykową i przeciwwirusową prowadzono z użyciem trimetoprimu i sulfametoksazolu (800 mg dwa razy dziennie, dwa razy w tygodniu) i acyklowirem 200, 400 lub 800 mg dziennie, zgodnie z założeniami ośrodka. Terapia wspomagająca EPO i G-CSF była podawana zgodnie z wytycznymi ASH/ASCO oraz założeniami ośrodka.</p> <p>Mediana liczny cykli (zakres): 12 (2-29). Średni czas leczenia: 12 miesięcy. Profilaktyka wtórna z udziałem G-CSF: 20 (15%).</p> <p>Przetoczenie płytek krwi: 5 (4%*). EPO: 48 (37%). Przetoczenie czerwonych krwinek: 12 (9%).</p> <p>W momencie analizy 31 pacjentów nie ukończyło planowanych 18 cykli KRd (18 z nich otrzymało co najmniej 12 cykli). Wśród 21 pacjentów, którzy ukończyli 18 cykli, 18 pozostało na terapii podtrzymującej KRd (2 pacjentów otrzymało 19 cykli, 6 pacjentów 20 cykli, a 10 chorych 25 cykli).</p>		

Conticello 2019				
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z RRMM leczeni KRd od października 2016 r. do grudnia 2018 r. w 12 sycylijskich ośrodkach imienia <i>the Sicilian Myeloma Network</i> 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn	ECOG (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
N = 130	62 (33-86)	73 (56%)	bd.	19/64 (30%)
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> Do badania retrospektywnie włączono 130 pacjentów. 			
Główne wyniki				
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (N = 130): ORR (79 [61%]), CBR (101 [77%]), CR (24 [18%]), VGPR (25 [19%]), PR (30 [23%]), MR (18 [14%]), StD (9 [7%]), PD (24 [19%]); w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali < 18 cykli (n = 109): ORR (61 [55%]), CR (15 [14%]), VGPR (21 [19%]), PR (25 [22%]), MR (16 [15%]), StD (8 [7%]), PD (24 [22%]); w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali ≥ 18 cykli (n = 109): ORR (18 [85%]), CR (9 [40%]), VGPR (4 [20%]), PR (25 [22%]), MR (5 [25%]), StD (1 [5%]), PD (0 [0%]) Mediana liczby cykli do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 6 (zakres: 2-9), u 7/79 chorych nastąpiło to podczas pierwszych dwóch cykli Jakość odpowiedzi na leczenie poprawiała się z cyklu na cykl Mediana PFS: 22,9 miesiąca 24-mies. PFS było istotnie większe u chorych z ≥ VGPR w porównaniu do pacjentów bez takiej odpowiedzi: odpowiednio 66,9% vs 33,3%, p = 0,0002, HR = 3,19 (95% CI: 1,53; 6,64) Mediana PFS była znamiennej mniejsza u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym w porównaniu do standardowego: 8,4 miesiąca vs nie osiągnięto, p < 0,0001, HR = 3,69 (95% CI: 1,53; 8,88) Mediana OS: nie osiągnięta 			
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> Redukcja dawki: 51 (39%) U 12 (17%) pacjentów z wyjściową niewydolnością nerek, niewymagających dializy, karfilzomib podawano w pełnej dawce, a lenalidomid w dawce 5 mg/dobę w dniach 1-21.; u 8/22 niedializowanych chorych zaburzenia czynności nerek ulegały stopniowej poprawie podczas terapii KRd aż do normalizacji wartości wskaźniki filtracji kłębuszków nerkowych Przedwczesne zakończenie terapii: 78 (60%) – przyczyny: progresja choroby (63), wycofanie zgody (4), intensyfikacja chemioterapii wysokodawkową i przeszczepieniem autologicznym (4), toksyczność (5), wtórny nowotwór (1) i utrata z obserwacji (1) U 12 pacjentów nastąpiła zmiana na tygodniowy schemat podawania karfilzomibu i deksametazonu (w dniach 1., 8. i 15. Zamiast 1-2., 8-9., 15-16.) po dwóch cyklach z uwagi na słabą rezerwę szpiku kostnego i zakończyli planowane leczenie bez dalszej redukcji dawki Dzięki jednoczesnej profilaktyce antybiotykowej i przeciwwirusowej żaden z pacjentów nie miał reaktywacji półpaśca i zapalenia płuc związanego z <i>Pneumocystis jirovecii</i> Najczęstsze hematologiczne AEs – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: wszystkie – bd. i 46 (35%), niedokrwistość – 46 (35%) i 15 (12%), neutropenia – 32 (25%) i 19 (15%), małopłytkowość – 39 (30%) i 19 (15%) Najczęstsze niehematologiczne AEs – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: wszystkie – bd. i 48 (36%), zdarzenia żołądkowo-jelitowe – 40 (31%) i 4 (3%), zapalenie płuc – 37 (28%) i 11 (8%), 			

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Conticello 2019

zdarzenia sercowo-naczyniowe – 25 (19%) i 11 (8%), neurologiczne – 20 (15%) i 6 (5%), zmęczenie – 15 (12%) i 2 (2%), naczyniowe – 9 (7%) i 6 (5%), cukrzyca – 2 (1%) i 1 (1%), skórne – 8 (6%) i 1 (1%), płucne – 4 (3%) i 3 (2%), okulistyczne – 3 (2%) i 0 (0%), otorynolaryngologiczne – 9 (7%) i 2 (2%), mięśniowo-szkieletowe – 7 (5%) i 0 (0%), wątrobowe – 4 (3%) i 2 (2%), nerwowe – 2 (1%) i 1 (1%)

Uwagi

- Niektóre odsetki pacjentów podane w próbie były błędne, więc zostały obliczone na podstawie danych przez autorów raportu i oznaczone „*”
- Dodatkowo w niniejszym raporcie zaprezentowano dane z publikacji *Martino 2022*, która prezentowała zbiorczą analizę chorych uwzględnionych we włączonych próbach *Conticello 2019*, *Mele 2021*, *Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowo 20 pacjentów (łącznie 600 chorych), leczonych poza próbami klinicznymi, dla których dane nie były wcześniej opublikowane (z uwagi na to, że publikacja ta obejmowała w większości chorych opisanych w tym rozdziale już z innych prób, nie traktowano wyników z niej jako oddzielnego badania, a jedynie dopisano podsumowania zbiorcze z tej publikacji w opisie skuteczności i bezpieczeństwa)

15.12.6 Badanie Duarte 2021Tabela 111. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Duarte 2021*.

Duarte 2021				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej		Okres obserwacji	mediana: 23 miesiące
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	10 (Argentyna)		Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Analiza OS i PFS została wykonana metodą Kaplan-Meiera.			
Interwencja i komparatory	Nie podano dokładnych informacji na temat stosowanego schematu KRd. Mediana czasu trwania terapii [IQR]: 5,5 miesiąca (3; 10).			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli chorzy z RRMM (wg kryteriów IMWG 2014), którzy byli leczeni schematem opartym na Rd (w tym KRd) w okresie między majem 2013 r. a czerwcem 2019 r. 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z białaczką plazmocytową ▪ Leczenie innymi schematami 			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
N = 86	59 (54-67)	49 (57%)	≥ 2: 34 (39%)	20/35 (36%)
Przeływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do badania retrospektywnie włączono 86 pacjentów leczonych KRd. 			
Główne wyniki				

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Duarte 2021**Analiza skuteczności**

- Odpowiedź na leczenie: ORR (63%), \geq VGPR (38%), CR/sCR (21%) – wśród chorych opornych na lenalidomid (n = 25) odpowiednio 48%, 20% i 8%
- 18-miesięczne PFS (95% CI): 52% (39%; 63%)
- Mediana PFS: 20 miesięcy
- Mediana PFS w grupie odpornej na lenalidomid: 12 miesięcy
- 18-miesięczne OS: 68% (56%; 77%)

Analiza bezpieczeństwa

- Wskazano, że podczas terapii KRd znacznie częściej w porównaniu do innych schematów leczenia wyróżnionych w badaniu występowały zdarzenia sercowo-naczyniowe jakiegokolwiek stopnia nasilenia: 23%
- Toksyczność hematologiczna: 90%
- Zakażenia jakiegokolwiek stopnia nasilenia: 18%

Uwagi

- W badaniu wyróżniono jeszcze grupy RVd, IRd i DRd, które nie stanowiły komparatora w niniejszej analizie, dlatego badania opisano jako próbę jednoramienną z grupą KRd

15.12.7 Badanie Davies 2021Tabela 112. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Davies 2021*.

Davies 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana: 13,6 miesiąca
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (USA)	Sponsor	<i>Millennium Pharmaceuticals, Takeda Pharmaceutical Company Limited</i>
Analiza statystyczna	Czas do kolejnej linii leczenia oraz czas trwania leczenia szacowano z wykorzystaniem metody Kaplan-Meiera.		
Interwencja i komparatory	Nie podano szczegółów na temat dawkowania poszczególnych schematów leczenia.		
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli chorzy zarejestrowani w <i>Optum's deidentified electronic health record (EHR) database</i> w okresie od 1 stycznia 2007 r. do 31 marca 2018 r. ▪ Diagnoza RRMM i terapia co najmniej 1 linią wcześniejszego leczenia, która inicjowała potrójny schemat terapii zawierający V, K, I lub D w połączeniu z Rd lub Pd (analizowano te skojarzenia stosowane w ramach II lub więcej linii leczenia) 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Otrzymanie SCT podczas analizowanej linii leczenia lub zastosowanie terapii przeciwnowotworowej lub SCT w okresie 6 miesięcy przed pierwszym rozpoznaniem MM 		

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Davies 2021				
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
N = 218	64 (56; 74)	bd.	0-1: 18,4% 2-4: 3,2% nieznane: 78,4%	25,7%
Przeływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> Do badania retrospektywnie włączono 218 chorych w grupie KRd. 			
Główne wyniki				
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w II lub więcej linii terapii (bez dopasowania): 8,8 miesiąca (n = 146, mediana okresu obserwacji: 14,1 miesiąca) Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w II lub więcej linii terapii (z dopasowaniem): 10,0 miesiąca (n = 146, mediana okresu obserwacji: 14,1 miesiąca) Mediana czasu terapii w II lub więcej linii leczenia (bez dopasowania): 7,0 miesiąca 			
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 			
Uwagi				
<ul style="list-style-type: none"> Chorzy byli obserwowani do zgonu, utraty z obserwacji lub zakończenia badania, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze W badaniu wyróżnione jeszcze grupy, która nie stanowiły komparatora niniejszej analizy 				

15.12.8 Badanie Kawaji-Kanayama 2022

Tabela 113. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Kawaji-Kanayama 2022*.

Kawaji-Kanayama 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie bez randomizacji z grupą kontrolną	Okres obserwacji	mediana: 28,3 miesiąca
Skala NOS	****/**/****	Klasyfikacja AOTMIT	IIIB
Liczba ośrodków	9 (Japonia)	Sponsor	<i>Ono Pharmaceutical Co., Ltd</i>
Analiza statystyczna	W celu porównania między wyróżnionymi grupami zmiennych kategoriycznych wykorzystano test dokładny Fishera, a zmienne ciągłe zestawiano z użyciem testu Mann-Whitney-U. W analizie przeżycia wykorzystano metodę Kaplan-Meiera. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.		
Interwencja i komparatory	<p>Oba analizowane schematy leczenia (KRd i Kd) stosowano zgodnie z zasadami z głównych badań je oceniających, a modyfikacja z powodu wystąpienia AEs lub stanu pacjenta była przeprowadzana zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.</p> <p>Profilaktyka acyklowirem i trimetoprimem sulfametoksazolu była zalecana. Dozwolone było wykorzystanie G-CSF w przypadku neutropenii.</p> <p>Mediana cykli KRd (zakres): 4 (1-41).</p> <p>Mediana cykli Kd (zakres): 4 (1-25).</p> <p>Mediana dawki K w schemacie KRd i Kd (zakres) [mg/m²]: odpowiednio 27 (20-27) vs 56 (20-56).</p> <p>Mediana pojedynczej dawki deksametazonu w schemacie KRd i Kd (zakres) [mg]: 20 (8-40) i 20 (4-40).</p>		

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Kawaji-Kanayama 2022

Mediana dawki lenalidomidu (zakres) [mg]: 15 (5-25).

Populacja**Kryteria włączenia**

- Chorzy z RRMM w wieku > 20 lat, którzy w okresie od czerwca 2017 r. do sierpnia 2019 r. otrzymali terapię z udziałem karfilzomibu (np. KRd lub Kd)

Kryteria wykluczenia

- Nie zdefiniowano

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn	ECOG (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
KRd (N = 31)	76 (47-81)	15	0: 15 1: 11 2: 3 3: 2 4: 0 no.: 0	7 (22,6%)
Kd (N = 19)	70 (41-81)	9	0: 9 1: 5 2: 1 3: 2 4: 2 no.: 0	6 (31,6%)

Przebieg chorych

- Do badania prospektywnie włączono 31 pacjentów w grupie KRd i 19 w grupie Kd.

Główne wyniki**Analiza skuteczności**

- Odpowiedź na leczenie (KRd vs Kd):
 - CR/sCR: 9 (29,0%) vs 2 (10,5%)
 - VGPR: 7 (22,6%) vs 3 (15,8%)
 - PR: 9 (29,0%) vs 9 (47,4%)
 - StD: 3 (9,7%) vs 2 (10,5%)
 - PD: 3 (9,7%) vs 3 (15,8%)
 - ORR: 80,6% vs 73,7%
- Mediana OS (KRd vs Kd) [miesiące]: nie osiągnięto vs 28,1, p = 0,001
- Mediana PFS (KRd vs Kd) [miesiące]: nie osiągnięto vs 9,3, p = 0,067
- Wykazano, że podczas terapii KRd pacjenci oporni zarówno na wcześniejszy lenalidomid, jak i bortezomib mieli gorsze rokowania dotyczące przeżycia niż chorzy oporni tylko na jeden z tych leków. Z kolei podwójna wrażliwość na obie te terapie była korzystnym predyktorem dla oceny PFS i OS

Analiza bezpieczeństwa

- W dacie odcięcia danych 2 (4,0%) chorych wciąż otrzymywało analizowaną terapię (Kd), a 48 zakończyło leczenie z powodu: AEs (7 [14,0%], w tym CVAEs [n = 3]), progresji choroby (18 [36%]), niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, która skutkowałą zmianą terapii (5 [10,0%]), zaplanowanej wcześniej zmiany terapii (13 [26,0%], w tym HDT/ASCT – najczęściej po 4 cyklach KRd lub Kd [n = 9] i przejściu na terapię podtrzymującą lenalidomidem [n = 4]) bądź z innych przyczyn (5 [10,0%]); odpowiednio w grupie KRd vs Kd: 29 (93,5%) vs 19 (100%), a z powodu AEs: 3 (9,7%) vs 4 (21,1%), PD: 8 (25,8%) vs 10 (52,6%), niewystarczającej odpowiedzi: 4 (12,9%) vs 1 (5,3%)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Kawaji-Kanayama 2022

- Najczęstsze hematologiczne AEs – ogółem (KRd vs Kd): niedokrwistość – 20 (64,5%) vs 12 (63,2%), limfopenia – 18 (58,1%) vs 12 (63,2%), trombocytopenia – 13 (41,9%) vs 12 (63,2%) oraz neutropenia – 12 (38,7%) vs 11 (57,9%)
- Najczęstsze hematologiczne AEs – 3.-4. stopnia nasilenia (KRd vs Kd): niedokrwistość – 5 (16,1%) vs 5 (26,3%), limfopenia – 10 (32,3%) vs 10 (52,6%), trombocytopenia – 9 (29,0%) vs 5 (26,3%) oraz neutropenia – 8 (25,8%) vs 4 (21,1%)
- Najczęstsze niehematologiczne AEs – ogółem (KRd vs Kd): nadciśnienie – 11 (35,5%) vs 10 (52,6%), gorączka – 7 (22,6%) vs 5 (26,3%), zmęczenie – 6 (19,4%) vs 6 (31,6%), zakażenia – 4 (12,9%) vs 4 (21,1%), wysypka skórna – 5 (16,1%) vs 2 (10,5%), arytmia: 3 (9,7%) vs 4 (21,1%), zwiększona aktywność AST/ALT – 2 (6,5%) vs 3 (15,8%), zaparcia – 3 (9,7%) vs 2 (10,5%), wydłużony odstęp QTc – 4 (12,9%) vs 1 (5,3%), anoreksja – 1 (3,2%) vs 3 (15,8%), biegunka – 2 (6,5%) vs 2 (10,5%), nadpłytkowość 3 (9,7%) vs 1 (5,3%), hipoksja – 1 (3,2%) vs 2 (10,5%), nudności – 0 (0%) vs 3 (15,8%), obrzęk – 1 (3,2%) vs 2 (10,5%), neuropatia obwodowa – 2 (6,5%) vs 1 (5,3%), majaczenie (*delirium*) – 0 (0%) vs 3 (15,8%), duszność – 0 (0%) vs 2 (10,5%), obrzęk płucny – 0 (0%) vs 1 (5,3%), niewydolność serca – 1 (3,2%) vs 0 (0%), uniesienie odcinka ST – 1 (3,2%) vs 0 (0%)
- Najczęstsze niehematologiczne AEs – 3.-4. stopnia nasilenia (KRd vs Kd): nadciśnienie – 0 (0%) vs 3 (15,8%), zmęczenie – 1 (3,2%) vs 1 (5,3%), zakażenia – 1 (3,2%) vs 1 (5,3%), wysypka skórna – 1 (3,2%) vs 0 (0%), zwiększona aktywność AST/ALT – 1 (3,2%) vs 2 (10,5%), anoreksja – 0 (0%) vs 1 (5,3%), nadpłytkowość 1 (3,2%) vs 0 (0%), hipoksja – 1 (3,2%) vs 2 (10,5%), majaczenie (*delirium*) – 0 (0%) vs 2 (10,5%), duszność – 0 (0%) vs 2 (10,5%), obrzęk płucny – 0 (0%) vs 1 (5,3%); w przypadku pozostałych niehematologicznych AEs wymienionych bez względu na stopień ciężkości nie stwierdzono ich w stopniu 3.-4. nasilenia

Uwagi

- Wielkość próby oszacowano w oparciu o zasady testu pilotażowego
- Data odciążenia danych: 31 marzec 2021 r.

15.12.9 Badanie Lee 2021

Tabela 114. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Lee 2021.

Lee 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana: 14 (zakres: 0,77-40) miesięcy
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVB
Liczba ośrodków	16 (Korea)	Sponsor	Dong-A University
Analiza statystyczna	Analiza OS i PFS została wykonana metodą Kaplan-Meiera. Przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05.		
Interwencja i komparatory	KRd: lenalidomid podawano w dawce 25 mg w dniach 1-21, a deksametazon w dawce i schemacie ustalonym przez lekarza prowadzącego. Karfilzomib podawano dożylnie, począwszy od dawki 20 mg/m ² w dniu 1. i 2. cyklu 1, a następnie 27 mg/m ² w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. do cyklu 12 oraz w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18, a następnie przerywano terapię karfilzomibu. Mediana liczby cykli terapii (zakres): 4 (1-18). Mediana liczby dni leczenia (zakres): 148 (1-521).		

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Lee 2021

Mediana względnej intensywności dawki K (zakres): 0,97 (0,27-1,00).

Mediana względnej intensywności dawki R (zakres): 0,73 (0,01-1,00).

Mediana względnej intensywności dawki d (zakres): 0,89 (0,04-1,00).

Populacja

Kryteria włączenia

- Pacjenci z RRMM (oporność, nawrót lub progresja po ≥ 1 terapii anty-szpiczakowej)
- Leczenie KRd na własny koszt w okresie od maja 2016 r. do lutego 2018 r. w 16 centrach medycznych Korei

Kryteria wykluczenia

- Nie zdefiniowano

Charakterystyka populacji

Mediana wieku (zakres) [lata]

Liczba mężczyzn (%)

ECOG (%)

Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)

N = 55

61 (28-84)

28 (51%)

0-1: 34 (62%)
2: 16 (29%)
 ≥ 3 : 5 (9%)

17 (31%)

Przebieg chorych

- Do badania retrospektywnie włączono 55 pacjentów.

Główne wyniki

Analiza skuteczności

- Odpowiedź na leczenie: sCR (n = 7), CR (n = 6), VGPR (n = 6), PR (n = 14), MR (n = 0), StD (n = 2), PD (n = 4), ogólna odpowiedź na leczenie (sCR + CR + VGPR + PR, 33 [81%]), korzyść kliniczna (sCR + CR + VGPR + PR + MR, 33 [81%])
- Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 16,00 (3,38; 28,62)
- Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 21,87 (8,89; 34,76)

Analiza bezpieczeństwa

- W dacie odcięcia danych u 48 (87,3%) chorych doszło do zakończenia leczenia KRd, głównie na skutek progresji choroby (44%)
- Z powodu AEs leczenie przerwało 8 (15%) chorych, z czego 4 (7%) zmarło (zdarzeniami, które nie doprowadziły do śmierci pacjentów były: inwazyjna aspergiloza płuc, zapalenie płuc *Pneumocystis jirovecii*, wysypka skórna 3. stopnia nasilenia i zakrzepica żył głębokich 3. stopnia nasilenia; zdarzeniami, które doprowadziły do śmierci chorych były: krwotok mózgowy u jednego pacjenta i wstrząs septyczny u 3 pozostałych)
- Hematologiczne AEs były obserwowane częściej niż niehematologiczne
- Najczęstsze hematologiczne AEs (ogółem, ≥ 3 . stopnia nasilenia): niedokrwistość (62%, 15%), trombocytopenia (47%, 29%), neutropenia (44%, 36%) i gorączka neutropeniczna (16%, 15%)
- Najczęstsze niehematologiczne AEs (ogółem, ≥ 3 . stopnia nasilenia): zmęczenie (31%, 4%), hipokalemia (7%, 0%), kaszel (15%, 0%), gorączka (13%, 4%), zakażenie dróg oddechowych (11%, 2%), skurcze mięśni (4%, 0%), duszności (16%, 4%), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wątroby (20%, 6%), biegunka (16%, 0%), obwodowa neuropatia (11%, 0%), zakrzepica żył głębokich (4%, 2%), zakażenia (27%, 20%)
- Najczęstsze AEs specjalnego zainteresowania (ogółem, ≥ 3 . stopnia nasilenia): nadciśnienie (6%, 2%), niewydolność serca (6%, 4%), choroba niedokrwienności serca (4%, 2%), ostra niewydolność nerek (11%, 5%), arytmie (2%, 2%)

Uwagi

- W ramach oceny skuteczności przedstawiono jedynie informacje dla grupy pacjentów rozpoczynających terapię K i Rd w tym samym momencie, a nie jako K dodanego do już prowadzonego leczenia Rd, gdyż nie było to zgodne z wnioskowaniem

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Lee 2021

PL (dane dotyczące charakterystyk wyjściowych, mediany okresu obserwacji, liczby cykli i dni terapii oraz bezpieczeństwa dotyczą wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu)

15.12.10 Badanie Mele 2021

Tabela 115. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Mele 2021.

Mele 2021				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej		Okres obserwacji	mediana: 18 (zakres: 1,4-43) miesięcy
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	9 (Włochy)		Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Punkty końcowe typu czas do zdarzenia były analizowane metodą Kaplan-Meiera. Przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05. Zmienne kategoryczne porównywano z użyciem testu χ^2 .			
Interwencja i komparatory	<p>KRd: karfilzomib podawano w postaci 10-minutowego wlewu w dniu 1., 2., 8., 9., 15. i 16. (dawka początkowa 20 mg/m² w 1. i 2. dniu 1 cyklu, dawka docelowa: 27 mg/m²) w cyklach 1-12, a następnie w dniu 1., 2., 15. i 16. podczas cykli 13-18 lub do wystąpienia progresji. Lenalidomid w dawce 25 mg podawano w dniach 1-21 cyklu, a deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 21. i 22 cyklu.</p> <p>Mediana cykli KRd (zakres): 10 (1-36).</p>			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z RRMM Leczenie KRd w okresie od grudnia 2015 r. do sierpnia 2018 r. w 9 ośrodkach <i>Hematology Department of Rete Ematologica Pugliese</i> 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
N = 130	66 (34-81)	bd.	bd.	8 (6%)
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> Do badania retrospektywnie włączono 130 pacjentów. 			
Główne wyniki				
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie: CR: 48 (37%), VGPR lub lepsza: 70 (54%), StD: 8 (6%), PD: 16 (12%) Mediana czasu do odpowiedzi (zakres) [miesiące]: 1,9 (0,93-3,53) Mediana czasu trwania odpowiedzi (zakres) [miesiące]: 13 (3,33-41) Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 24 (16,7; 32,5), liczba zdarzeń progresji: 53 (40%), 2-letnie PFS: 54% Mediana PFS – analiza w podgrupach [miesiące], p między podgrupami: <ul style="list-style-type: none"> – < VGPR vs ≥ VGPR: 32,4 (95% CI: 23,5; 41,2) vs 8,9 (95% CI: 3,5; 14,4), p = 0,001 			

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Mele 2021

- Normalne LDH vs podwyższone LDH: nie osiągnięto vs 19,1 (95% CI: 9,4; 28,7), p = 0,04
- I-II ISS vs III ISS: nie osiągnięto vs 19,6 (95% CI: 12,3; 28,9), p = 0,01
- Wcześniejsza terapia lenalidomidem vs jej brak: 16,6 (95% CI: 11,2; 21,9) vs nie osiągnięto, p = 0,04
- Wcześniejsze ASCT vs jego brak: nie osiągnięto vs 20 (95% CI: 4,6; 35), p = 0,003
- Mediana OS (95% CI) [miesiące]: 33 (28,9; 37,33), liczba zgonów: 41 (32%), 2-letnie OS: 70%
- U 41 chorych wykonano 6 cykli KRd jako terapię łączącą (*bridge treatment*) z ASCT – u 34 (83%) z nich odnotowano co najmniej PR, a u 21 (61%) wykonano ASCT; po ASCT chorzy kontynuowali terapię KRd, a w dacie odcięcia danych wszyscy chorzy z wykonanym przeszczepieniem wciąż pozostawali w remisji (u 12 stwierdzono CR, a u 9 VGPR, mediana PFS nie została osiągnięta, a 2-letnie PFS wyniosło 100%; wśród chorych bez przeszczepienia mediana PFS wyniosła 12 miesięcy i była to różnica istotna wobec wcześniej wspomnianej grupy (p < 0,001)

Analiza bezpieczeństwa

- Zakończenie leczenia: 24 (18%), najczęściej w przypadku lenalidomidu (15 [11%])
- ≥ 1 redukcja dawki KRd z powodu AEs uznanych za istotne przez lekarza: 13 (10%) – karfilzomib został zredukowany do dawki 20 mg/m² u 3 (2,5%) chorych, lenalidomid do 10 mg u 10 (8%) pacjentów
- Najczęstsze hematologiczne AEs (ogółem, 3-4. stopnia nasilenia): niedokrwistość (41%, 9%), trombocytopenia (32%, 3%) i neutropenia (44%, 7%)
- Najczęstsze niehematologiczne AEs (ogółem, 3-4. stopnia nasilenia): zakażenia (14%, 0%), zapalenie płuc (3,8%, 1,5%), gorączka nieznanego pochodzenia (5,3%, 0%), zakażenia mikrobiologiczne (3,8%, 0,7%), zaburzenia serca (11%, 0%), nadciśnienie (2,3%, 0%), niewydolność serca (3%, 3%), arytmia (5,3%, 0%), neuropatia (6,1%, 1,5%), zakrzepica żył głębokich (4,6%, 0%), udar (2,3%, 0%), krwawienie w mózgu (0,7%, 0%), ostra niewydolność nerek (3%, 0%), ostra niewydolność wątroby (1,5%, 0%), biegunka (2,3%, 0,7%), duszność (1,5%, 0%), wysypka skórna (0,7%, 0%)
- Badacze podali, że u pacjentów z upośledzeniem czynności serca lub neuropatią podczas terapii KRd mieli krótszą medianę PFS
- Odnotowano 4 (3,1%) przypadki nowotworów wtórnych, dwa z nich były śmiertelne

Uwagi

- Data odcięcia danych: 31 październik 2019 r.
- Dodatkowo w niniejszym raporcie zaprezentowano dane z publikacji *Martino 2022*, która prezentowała zbiorczą analizę chorych uwzględnionych we włączonych próbach *Conticello 2019*, *Mele 2021*, *Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowo 20 pacjentów (łącznie 600 chorych), leczonych poza próbami klinicznymi, dla których dane nie były wcześniej opublikowane (z uwagi na to, że publikacja ta obejmowała w większości chorych opisanych w tym rozdziale już z innych prób, nie traktowano wyników z niej jako oddzielnego badania, a jedynie dopisano podsumowania zbiorcze z tej publikacji w opisie skuteczności i bezpieczeństwa)

15.12.11 Badanie Onda 2022Tabela 116. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Onda 2022*.

Onda 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i z grupą kontrolną	Okres obserwacji	mediana w grupie KRd: 23,1 (zakres: 0,8-33,5) miesiąca

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Onda 2022				
				mediana w grupie Kd: 15,8 (zakres: 1,0-61,3) miesiąca
Skala NOS	****/*/**	Klasyfikacja AOTMiT	IIID	
Liczba ośrodków	17 (Japonia)	Sponsor	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	
Analiza statystyczna	Zastosowano statystyki opisowe. Porównanie między grupami wykonywano z użyciem testu χ^2 lub dokładnego testu Fishera. PFS i OS analizowano z wykorzystaniem metody Kaplan-Meiera. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.			
Interwencja i komparatory	<p>KRd: karfilzomib dożylnie w dawce 20 mg/m² w dniu 1. i 2., a następnie w dawce 27 mg/m² w dniach 8., 9., 15. i 16. w 1. cyklu oraz w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w kolejnych cyklach; deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. oraz lenalidomid w dawce 25 mg doustnie w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p>Kd: karfilzomib dożylnie w dawce 20 mg/m² w dniu 1. i 2., a następnie w dawce 56 mg/m² w dniach 8., 9., 15. i 16. w 1. cyklu oraz w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w kolejnych cyklach; deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. Podawanie karfilzomibu w dawce 70 mg/m² raz w tygodniu było dozwolone, choć w okresie obserwacji badania nie było jeszcze dozwolone w Japonii.</p> <p>Dawki wszystkich leków, tj. KRd lub Kd, a także przeciwbakteryjnych, przeciwwgrzybiczych i przeciwwirusowych oraz przeciwplatektykowych były ustalane zgodnie z decyzją badacza.</p> <p>Mediana cykli leczenia w grupie KRd wyniosła 3 (zakres: 1-19), a w grupie Kd 4 (zakres: 1-36).</p>			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z RRMM ▪ Leczenie KRd lub Kd w okresie od marca 2016 r. do czerwca 2019 r. ▪ Co najmniej 1 linia leczenia przed KRd lub Kd ▪ Diagnoza rzutu lub nawrotu na podstawie kryteriów IMWG 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy z rygorystyczną całkowitą odpowiedzią (sCR) dzięki autologicznemu HSCT, którzy otrzymali KRd jako terapię konsolidującą 			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
KRd (N = 107)	67 (41-84)	53 (49,5%)	0: 56 (52,3%) 1: 23 (21,5%) 2: 8 (7,5%) 3: 8 (7,5%) 4: 7 (6,5%) bd.: 5 (4,7%)	31 (29,0%)
Kd (N = 50)	69 (35-88)	21 (42,0%)	0: 26 (52,0%) 1: 14 (28,0%) 2: 4 (8,0%) 3: 3 (6,0%) 4: 1 (2,0%) bd.: 2 (4,0%)	12 (24,0%)
Przeływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do badania retrospektywnie włączono 107 chorych w grupie KRd i 50 w grupie Kd. 			
Główne wyniki				
Kyprolis (karfilzomib)	w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem			

Onda 2022

Analiza skuteczności

- Odpowiedź na leczenie, KRd vs Kd: sCR (13 [12,2%] vs 1 [2,0%]), CR (3 [2,8%] vs 1 [2,0%]), VGPR (21 [19,6%] vs 11 [22,0%]), PR (36 [33,6%] vs 18 [36,0%]), StD (28 [2,6%] vs 15 [30,0%]), PD (6 [5,6%] vs 4 [8,0%]), ORR (73 [68,2%] vs 31 [62,0%]), \geq VGPR (37 [34,6%] vs 13 [26,0%])
- Mediana PFS [miesiące], KRd vs Kd: 8,8 vs 7,1
- 1-roczone PFS, KRd vs Kd: 41,0% vs 28,8%
- Mediana OS [miesiące], KRd vs Kd: 29,3 vs 20,9
- 1-roczone OS, KRd vs Kd: 72,6% vs 70,9%
- W publikacji podano, że u 12 pacjentów po terapii KRd wykonano auto-HSCT – ich ORR wyniósł 100% (4 sCR, 5 VGPR i 3 PR), a mediana okresu przeżycia wyniosła 20,5 (zakres: 5,0-33,5) miesiąca; 12-miesięczne i 24-miesięczne PFS wyniosło 82,5%, a 12-miesięczne OS 100%, podczas gdy 24-miesięczne OS 65,6%

Analiza bezpieczeństwa

- Częstość zdarzeń niepożądanych (3., 4. i 5. stopnia nasilenia), KRd vs Kd: niewydolność serca – 7 (6,5%), 2 (1,9%), 1 (0,9%) vs 2 (4,0%), 0 (0%), 0 (0%); nadciśnienie – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 2 (4,0%), 0 (0%), 0 (0%); nadciśnienie płucne – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); arytmia – 0 (0%), 0 (0%), 1 (0,9%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); krwotok mózgowy – 0 (0%), 0 (0%), 1 (0,9%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zapalenie naczyń – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zakrzepica żył głębokich – 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%) vs 1 (2,0%), 0 (0%), 0 (0%); niedokrwistość – 10 (9,3%), 5 (4,7%), 0 (0%) vs 5 (10,0%), 2 (4,0%), 0 (0%); niedokrwistość – 10 (9,3%), 7 (6,5%), 0 (0%) vs 8 (16,0%), 7 (14,0%), 0 (0%); leukopenia – 9 (8,4%), 5 (5,4%), 0 (0%) vs 5 (10,0%), 3 (6,0%), 0 (0%); zapalenie płuc – 4 (3,7%), 0 (0%), 1 (0,9%) vs 5 (10,0%), 3 (6,0%), 0 (0%); zapalenie kości i szpiku – 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 1 (2,0%), 0 (0%); zapalenie tkanki łącznej – 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%) vs 1 (2,0%), 0 (0%), 0 (0%); zapalenie oskrzeli – 3 (2,8%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zakażenie dróg moczowych – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); sepsa – 0 (0%), 2 (1,9%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); gorączka neutropeniczna – 1 (0,9%), 1 (0,9%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zakażenie wirusem cytomegalii – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 1 (2,0%), 0 (0%), 0 (0%); krwotok żołądkowo-jelitowy – 2 (1,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); anoreksja – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zmęczenie – 1 (0,9%), 1 (0,9%), 0 (0%) vs 1 (2,0%), 0 (0%), 0 (0%); hiperglikemia – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zaburzenia czynności nerek – 1 (0,9%), 1 (0,9%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); zaburzenia czynności wątroby – 4 (3,7%), 0 (0%), 0 (0%) vs 4 (8,0%), 0 (0%), 0 (0%); neuropatia obwodowa – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); wysypka polekowa – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); gorączka – 0 (0%), 1 (0,9%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%); majaczenie – 1 (0,9%), 0 (0%), 0 (0%) vs 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%)
- Zdarzenia niepożądane \geq 3. stopnia nasilenia, KRd vs Kd: 48% vs 54%
- Ogółem zaznaczono, że w grupie KRd najczęstsze były hematologiczne AEs, które odnotowano u 25 chorych (23,4%), a zdarzenia sercowo-naczyniowe u 14 pacjentów (13,1%), natomiast zakażenia u 16 chorych (15,0%); podobnie było w grupie Kd – najczęstsze były hematologiczne AEs (20 chorych [40,0%]), zakażenie stwierdzono u 11 pacjentów (22,0%), zdarzenia sercowo-naczyniowe u 4 chorych (8,0%), a zaburzenia czynności wątroby u 4 pacjentów (8,0%)
- 4 pacjentów w grupie KRd zmarło z powodu: niewydolności serca, arytmii, krwotoku wewnątrzczaszkowego i zapalenia płuc; w grupie Kd nie odnotowano przypadków zgonów z powodu AEs

Uwagi

- Data odcięcia danych: 30 czerwca 2019 r.

15.12.12 Badanie Palmieri 2020

Tabela 117. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Palmieri 2020*.

Palmieri 2020				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej		Okres obserwacji	mediana: 27 (zakres: 2-50) miesięcy
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	14 (Włochy)		Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Nie podano szczegółów dotyczących analizy statystycznej.			
Interwencja i komparatory	<p>Zaplanowano 18 cykli leczenia KRd. Karfilzomib podawano dożylnie w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. każdego 1-12 cyklu (dawka początkowa 20 mg/m² w dniach 1. i 2. pierwszego cyklu; dawka docelowa 27 mg/m²), natomiast w cyklach 13-18 podawano go w dniach 1., 2., 15. i 16. Doustny lenalidomid podawano w dawce 25 mg od 1-21 dnia każdego cyklu. Dla deksametazonu wyróżniono 2 możliwe schematy, zgodnie z wyborem lekarza: 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. lub 20 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. Po zakończeniu 18 cykli leczenie karfilzomibem mogło być zakończone, a lenalidomid i deksametazon kontynuowany, zgodnie z założeniami badania <i>ASPIRE</i>, bądź mogło być ono prowadzone dalej, razem z innymi dwoma terapiami do wystąpienia progresji lub nieoczekiwanej toksyczności, zgodnie z wytycznymi <i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>.</p> <p>Mediana liczby cykli KRd: 11 (zakres: 1-34).</p> <p>Deksametazon w dawce 20 mg 2 x w tyg. stosowało 73 pacjentów, a w dawce 40 mg raz na tydzień u 50 pacjentów.</p>			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z RRMM leczeni KRd od kwietnia 2016 r. do kwietnia 2018 r. w 12 <i>Hematologic Divisions of Campania</i> oraz 2 <i>Hematologic Divisions of Calabria</i> 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy leczeni tylko Kd 			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn	ECOG (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
N = 123	60 (34-81)	74	bd.	bd.
Przeływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> Do badania retrospektywnie włączono 123 pacjentów. 			
Główne wyniki				
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie: ORR (85%), CR (30 [24%], po medianie 5 cykli [zakres: 2-12]), VGPR (50 [41%]), PR (50 [41%]), StD (4 [3%]) i oporność (14 [11%]) Nawrót choroby: 37/105 pacjentów z odpowiedzią (35%, wszyscy wymagali kolejnej linii leczenia, a u 15 chorych nie było to możliwe z uwagi na słaby stan zdrowia lub agresywny przebieg choroby) 63/123 (51%) pozostawało przy życiu, z czego 45 (37%) było ciągle w remisji Mediana OS [miesiące]: 33 			

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Palmieri 2020

- Mediana PFS [miesiące]: 23 (nie stwierdzono istotnych różnic w większości podgrup, z wyjątkiem wieku [≤ 65 vs > 65 , $p = 0,018$])
- Częstość AEs: neutropenia (WHO ≥ 2) – 29 (24%), użycie G-CSF – 24 (19%), niedokrwistość podczas KRd (WHO ≥ 2) – 21 (17%, u 5 wymagała przetoczenia czerwonych krwinek), konieczność podania czerwonych krwinek – 4, trombocytopenia (WHO ≥ 3) – 16 (13%, w 3 przypadkach wymagała przetoczenia płytek krwi), gorączka nieznanego pochodzenia/zakażenia – 36 (29%), nadciśnienie tętnicze – 43 (35%, żadne nie doprowadziło do zakończenia terapii KRd), inne sercowe AEs – 6 (5%), inne kardiologiczne AEs – 7 (zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zatrzymanie akcji serca, zmniejszenie L-VEF), nadpłytkowość – 15 (12%), zespół rozpadu guza – 1 (1%), inne niehematologiczne AEs – 26 (21%), toksyczność powodująca przerwanie KRd – 13 (11%), inne pierwotne nowotwory złośliwe – 4,
- Brak AEs: 43 (35%)
- Opóźnienie podania KRd: 50 (41%)
- Redukcja dawki KRd: 57 (47%) – dla karfilzomibu została zredukowana do 20 mg/m² u 22 chorych (u 8 na początku terapii z powodu słabego stanu zdrowia, a u 16 w trakcie leczenia), dla lenalidomidu w 27 przypadkach (8 początkowo, głównie z uwagi na niewydolność nerek, a u 19 w trakcie terapii), a dla deksametazonu u 26 pacjentów z powodu hiperglikemii i/lub nietolerancji
- Średnia liczba dodatkowych wizyt niezwiązanych z podaniem leku na pacjenta w ciągu 18 cykli KRd: 0,63
- Hospitalizacje z uwagi na zły stan sprawności pacjenta: 1
- Zmarło 60 (49%) chorych – większość ($n = 49$) z powodu progresji choroby, a pozostałych 11 z uwagi na: posocznicę ($n = 5$), neoplazję (2), krwioplucie (1), progresję niewydolności nerek (2) lub z powodu nieznanego przyczyny (2)

Analiza bezpieczeństwa**Uwagi**

- Data odcięcia danych: maj 2020 r.
- Dodatkowo w niniejszym raporcie zaprezentowano dane z publikacji *Martino 2022*, która prezentowała zbiorczą analizę chorych uwzględnionych we włączonych próbach *Conticello 2019*, *Mele 2021*, *Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowo 20 pacjentów (łącznie 600 chorych), leczonych poza próbami klinicznymi, dla których dane nie były wcześniej opublikowane (z uwagi na to, że publikacja ta obejmowała w większości chorych opisanych w tym rozdziale już z innych prób, nie traktowano wyników z niej jako oddzielnego badania, a jedynie dopisano podsumowania zbiorcze z tej publikacji w opisie skuteczności i bezpieczeństwa)

15.12.13 Badanie Rocchi 2021Tabela 118. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Rocchi 2021*.

Rocchi 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana: 12,5 miesiąca
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	6 (Włochy)	Sponsor	Amgen

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Rocchi 2021				
Analiza statystyczna	Punktu końcowe typu czas do zdarzenia definiowano jako okres od rozpoczęcia terapii do wystąpienia danego zdarzenia. Analiza OS i PFS została wykonana metodą Kaplan-Meiera. Przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05.			
Interwencja i komparatory	<p>Wszyscy pacjenci otrzymywali dożylnie karfilzomib w standardowej dawce (20 mg/m² podczas pierwszego i drugiego wlewu, a następnie w dawce 27 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16.) w połączeniu z deksametazonem w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. oraz lenalidomidem doustnie w dawce 25 mg w dniach 1-21 każdego z 28-dniowych cykli. Zgodnie ze schematem z badania <i>ASPIRE</i>, po 12 cyklach karfilzomib był ograniczany (do dni 1., 2., 15. i 16.) i mógł być podawany po 18 cyklu w zależności od decyzji badacza. Dawka każdego z leków była dostosowywana zgodnie z rekomendacjami w przypadku wystąpienia określonych wcześniejszych chorób współistniejących.</p> <p>53 (27%) chorych rozpoczęło terapię lenalidomidem w dawce 15 mg lub mniej z uwagi na cytopenię lub uszkodzenie nerek. Pozostałe leki były wdrożone zgodnie z zakładanym schematem u wszystkich pacjentów.</p> <p>Profilaktykę przeciwzakrzepową zastosowano u 193 chorych (98%), głównie było to podanie heparyny albo aspiryny, odpowiednio 52% i 46%.</p> <p>Mediana cykli KRd (IQR): 7 (4,0; 12,0). W momencie analizy 94 (48%) było nadal w trakcie leczenia, a 5 z nich (2,5%) otrzymywało KRd powyżej 18 cyklu.</p>			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci z RRMM leczeni co najmniej 1 cyklem KRd w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej w 6 <i>Italian Hematologic Centers</i> 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn	ECOG (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
N = 197	63 (56; 69)	114 (58%)	bd.	20/75 (27%)
Przeływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do badania retrospektywnie włączono 197 pacjentów. 			
Główne wyniki				
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie: CR (41 [21%]), VGPR (58 [29%]), PR (65 [33%]), MR/NR (25 [13%]), PD (8 [4%]), ORR (164 [83%]), najlepsza odpowiedź u pacjentów opornych na bortezomib (8 [24%]), najlepsza odpowiedź u pacjentów opornych na lenalidomid (12 [29%]) ▪ Mediana czasu do odpowiedzi (IQR): 1,84 (0,92; 2,79), mediana czasu do odpowiedzi u pacjentów opornych na bortezomib (IQR): 1,77 (0,95; 4,10), mediana czasu do odpowiedzi u pacjentów opornych na lenalidomid (IQR): 1,80 (0,82; 2,79) ▪ W momencie przeprowadzenia analizy 67 (65%) chorych miało nawrót choroby, a 40 pacjentów (20%) zmarło ▪ Mediana PFS [miesiące]: 19,8 ▪ 12-miesięczny OS: 81% ▪ Wśród czynników korzystnie wpływających na wyniki przeżycia – dla OS były to odpowiedź \geq VGPR, liczba linii wcześniejszej terapii \leq 2 oraz standardowe ryzyko cytogenetyczne, a dla PFS odpowiedź \geq VGPR, brak del(17p) oraz I stadium wg ISS ▪ Analiza w podgrupach (PFS): <ul style="list-style-type: none"> – 1-2 wcześniejszych linii leczenia vs 3-8: HR = 0,42 (95% CI: 0,27; 0,66), p < 0,001 			

Rocchi 2021

- Brak oporności na lenalidomid vs jej obecność: HR = 0,37 (95% CI: 0,23; 0,96), p < 0,001
- Brak oporności na bortezomib vs jej obecność: HR = 0,58 (95% CI: 0,34; 0,96), p = 0,036
- Standardowe ryzyko cytogenetyczne vs wysokie: HR = 0,33 (95% CI: 0,15; 0,71), p = 0,005
- Analiza w podgrupach (OS):
 - 1-2 wcześniejszych linii leczenia vs 3-8: HR = 0,35 (95% CI: 0,19; 0,66), p = 0,001
 - Brak oporności na lenalidomid vs jej obecność: HR = 0,47 (95% CI: 0,25; 0,91), p = 0,024
 - Brak oporności na bortezomib vs jej obecność: HR = 0,82 (95% CI: 0,57; 2,58), p = 0,610
 - Standardowe ryzyko cytogenetyczne vs wysokie: HR = 0,26 (95% CI: 0,08; 0,41), p = 0,016

Analiza bezpieczeństwa

- Zakończenie terapii KRd: 103 (52%), w tym 65% z powodu progresji choroby, 20% na podstawie decyzji lekarza (następnie przeszczepienie autologiczne lub allogeniczne), 12% z powodu AEs (głównie z powodu zakażeń) i 3% z innych przyczyn
- W dacie odcięcia danych 40 (20%) pacjentów zmarło, głównie z powodu progresji choroby (85%)
- Redukcja dawki ≥ 1 leku była konieczna u 76 (39%) pacjentów z powodu ciężkich AEs, w tym dotyczyło to lenalidomidu u 71 (36%) chorych i karfilzomibu u 13 (7%) pacjentów oraz obu tych leków u 8 (4%) chorych
- Najczęstsze hematologiczne AEs – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: niedokrwistość – 131 (66%) i 14 (7%), trombocytopenia – 125 (63%) i 36 (18%) oraz neutropenia – 98 (50%) i 41 (21%); głównie miały charakter przejściowy i występowały w 1. i 2. stopniu nasilenia
- Najczęstsze niehematologiczne AEs – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: zdarzenia zakrzepowe – 22 (11%) i 7 (4%), toksyczność żołądkowo-jelitowa – 33 (17%) i 3 (1%), podwyższone wyniki badań laboratoryjnych dotyczących funkcji wątroby – 26 (13%) i 5 (2%), zakażenia – 72 (36%) i 21 (11%) oraz wysypka – 19 (10%) i 5 (3%)
- Najczęstsze AEs specjalnego zainteresowania – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: nadciśnienie – 31 (16%) i 12 (6%), arytmia – 12 (6%) i 1 (0,5%) oraz niewydolność serca – 7 (3%) i 2 (1%)

Uwagi

- Dodatkowo w niniejszym raporcie zaprezentowano dane z publikacji *Martino 2022*, która prezentowała zbiorczą analizę chorych uwzględnionych we włączonych próbach *Conticello 2019*, *Mele 2021*, *Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowo 20 pacjentów (łącznie 600 chorych), leczonych poza próbami klinicznymi, dla których dane nie były wcześniej opublikowane (z uwagi na to, że publikacja ta obejmowała w większości chorych opisanych w tym rozdziale już z innych prób, nie traktowano wyników z niej jako oddzielnego badania, a jedynie dopisano podsumowania zbiorcze z tej publikacji w opisie skuteczności i bezpieczeństwa)

15.12.14 Badanie Steinmetz 2020

Tabela 119. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Steinmetz 2020.

Steinmetz 2020			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i z grupą kontrolną	Okres obserwacji	bd.
Skala NOS	****/*/**	Klasyfikacja AOTMiT	IIID
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Niemcy)	Sponsor	Amgen GmbH

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Steinmetz 2020				
Analiza statystyczna	Stosowano statystyki opisowe. Punkty końcowe typu czas do zdarzenia oceniano metodą Kaplan-Meiera. Nie zastosowano modelowania statystycznego.			
Interwencja i komparatory	<p>Nie podano szczegółów na temat dawkowania poszczególnych schematów leczenia.</p> <p>Przeszczepienie w I i II linii leczenia (KRd vs Kd): 2 (3,4%) vs 0 (0%).</p> <p>Przeszczepienie tylko w II linii (KRd vs Kd): 1 (1,7%) VS 0 (0%).</p> <p>Brak przeszczepienia (KRd vs Kd): 16 (27,1%) VS 38 (80,9%).</p>			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli chorzy z MM i diagnozą RR od co najmniej 1 wcześniejszej terapii ▪ Otrzymanie co najmniej jednej dawki terapii opartego na inhibitorze proteasomu w II lub III linii leczenia w okresie między 1 stycznia, a 30 czerwca 2017 r., bez względu na to, kiedy rozpoczęła się terapia oparta na inhibitorze proteasomu ▪ Lekarze, które zgłaszali przypadki musieli mieć co najmniej 3 lata klinicznego doświadczenia, być osobiście odpowiedzialni za zarządzanie i leczenie chorych z MM, stosować w codziennej praktyce terapie oparte na inhibitorze proteasomu oraz dostarczyć co najmniej 4 karty dokumentacji medycznej 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu lub szpiczak tłący ▪ Chorzy, którzy otrzymali terapię opartą na inhibitorze proteasomu w warunkach nawrotu w ramach badaniach klinicznego 			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku w momencie rozpoczęcia terapii II linii (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn	ECOG w momencie rozpoczęcia terapii II linii (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
KRd (N = 59)	65 (42-81)	40 (67,8%)	0-1: 53 (89,8%) 2: 6 (10,2%) 3-4: 0 (0%)	bd.
Kd (N = 47)	71 (26-83)	31 (66,0%)	0-1: 11 (23,4%) 2: 36 (76,6%) 3-4: 0 (0%)	bd.
Przeływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do badania retrospektywnie włączono 59 chorych W grupy KRd i 47 w grupie Kd. 			
Główne wyniki				
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie w ramach II linii leczenia (KRd [N = 54] vs Kd [N = 35]): CR (13,0% vs 5,7%), VGPR (53,7% vs 25,7%), PR (33,3% vs 60,0%), SD (0% vs 2,9%) i PD (0% vs 5,7%) ▪ Mediana PFS w ramach II linii leczenia (KRd vs Kd): nie osiągnięta ▪ Mediana PFS w ramach II linii leczenia (KRd vs Kd): nie osiągnięta 			
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono 			
Uwagi				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Data odcięcia danych: kwiecień 2018 r. 				

15.12.15 Badanie Wang 2013

Tabela 120. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Wang 2013.

Wang 2013			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana (95% CI): 24,4 (10,6; 37,3) miesiąca
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (USA)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Do oceny zmiennych kategoriowych i ciągłych zastosowano statystyki opisowe. Ocena skuteczności została wykonana u wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę KRd. Punkty końcowe typu czas do zdarzenia były analizowane z użyciem metody Kaplan-Meiera.		
Interwencja i komparatory	<p>Leczenie KRd podawano w 28-dniowych cyklach. W grupie MPD karfilzomib podawany był dożylnie w ramach 2-10-minutowych wlewów w 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dniu, w dawce początkowej 20 mg/m² w 1. i 2. dniu 1. cyklu, a następnie w dawce 27 mg/m². Lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg/dzień w dniach 1-21, a deksametazon w dawce 40 mg raz na tydzień. Przed podaniem karfilzomibu w 2., 9. i 16. dniu cyklu można było podać opcjonalną dawkę deksametazonu, jeśli związana z leczeniem gorączka lub inne zdarzenia wystąpiły w dowolnym momencie dnia poprzedzającego podanie karfilzomibu. Modyfikacje dawki z powodu toksyczności były dozwolone i obejmowały opóźnienie podania dawki do czasu ich ustąpienia lub poprawy toksyczności bądź redukcję dawki karfilzomibu (20 i 15 mg/m²) i lenalidomidu (20, 15 i 10 mg). Deksametazon mógł zostać zredukowany do dawki 20 mg raz na tydzień, a następnie raz na dwa tygodnie, w razie konieczności. W momencie rozpoczęcia fazy 2 badania, chorzy włączeni do niższej dawki mogli zwiększyć dawkę do schematu MPD zgodnie z decyzją lekarza i jeśli ukończyli co najmniej 4 cykle KRd.</p> <p>Leczenie dodatkowe: allopurynol profilaktycznie dla pacjentów zagrożonych zespołem rozpadu guza, antybiotyki (cyprofloksacyna, amoksycylina lub trimetoprim/sulfametoksazol tylko podczas 1. cyklu), leczenie przeciwwirusowe (walacyklowir, famcyklowir lub acyklowir), inhibitory pompy protonowej i antykoagulanty (aspiryna, heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna zgodnie ze wskazaniami).</p> <p>Pacjenci, którzy uzyskali przynajmniej stabilną chorobę po łącznie 4 cyklach (włącznie z fazą 1b próby) mogli otrzymać do 8 dodatkowych cykli terapii w wysokości dawki ostatnio przez nich tolerowanej. Chorzy, którzy osiągnęli co najmniej stabilną chorobę po łącznie 12 cyklach terapii mogli otrzymać 6 dodatkowych cykli podtrzymujących ze zmodyfikowanym schematem KRd (podawanie w dniach 1., 2., 15. i 16.) w wysokości dawki ostatnio przez nich tolerowanej. Chorzy, którzy ukończyli łącznie 18 cykli terapii mogli kontynuować KRd zgodnie z decyzją badacza i za zgodną sponsora lub jeśli zostali włączeni do fazy rozszerzonej.</p> <p>Mediana liczby rozpoczętych cykli (zakres) – K vs R vs d: 9,5 (1-45) vs 8,5 (1-44) vs 9,0 (1-44).</p> <p>Mediana liczby dawek (zakres) – K vs R vs d: 51,5 (2-246) vs 152,0 (2-885) vs 28,0 (1-156).</p>		

Wang 2013

Populacja

Kryteria
włączenia

- Pacjenci z objawową i mierzalną MM, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po 1-3 linii terapii (nie wprowadzono ograniczeń co do rodzaju wcześniejszego leczenia, ale terapia ogólnoustrojowa powinna być przerwana co najmniej 3 tygodnie przed włączeniem, a radioterapia i immunoterapia co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem)
- Dozwolona była wcześniejsza terapia bortezomibem, lenalidomidem lub talidomidem, ale z zastrzeżeniami:
 - U pacjentów leczonych bortezomibem lub lenalidomidem, u których wystąpiła progresja podczas tej terapii, musiała ona nastąpić 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia, a chorzy nie mogli zakończyć terapii lenalidomidem z powodu AEs. Choroba oporna była zdefiniowana jako osiągnięcie mniej niż minimalnej odpowiedzi (MR) lub progresji podczas stosowanego leczenia
- Co najmniej trwała MR na jakąkolwiek stosowaną wcześniej terapię
- ECOG: 0-2
- Oczekiwana długość życia > 3 miesiące
- Prawidłowe funkcje: wątroby (stężenie bilirubiny < 2 × GGN i aktywność ALT < 3 × GGN, szpiku kostnego (bezwzględna liczba neutrofilów ≥ 1000/mm³, stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl, liczba płytek krwi ≥ 50000/mm³) i nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min)

Kryteria
wykluczenia

- Istotna klinicznie neuropatia (3. lub 4. stopnia nasilenia albo 2. stopnia nasilenia z bólem) na początku badania lub w ciągu 14 dni od jego rozpoczęcia
- Poważna choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, w tym zastoinowa niewydolność serca (NYHA klasa III lub IV)
- Objawowe niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub niekontrolowane nadciśnienie

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
N = 52 (grupa MPD)	63,0 (44-86)	31 (59,6%)	0: 25 (48,1%) 1: 23 (44,2%) 2: 4 (7,7%)	11 (21,2%)

Przebieg chorych

- Do badania prospektywnie włączono 52 pacjentów w grupie MPD KRd.

Główne wyniki

Analiza skuteczności

- Odpowiedź na leczenie: sCR (2 [3,8%]), CR (1 [1,9%]), VGPR (19 [36,5%]), PR (18 [34,6%]), MR (0 [0%]), StD (3 [5,8%]), PD (5 [9,6%]), brak możliwości oceny (4 [7,7%]), ORR (40 [76,9%]), CBR (40 [76,9%]); ORR u pacjentów opornych na bortezomib (n = 13) wyniosła 69,2% z medianą DOR 22,1 (95% CI: 5,8; 35,0) miesiąca; ORR u pacjentów opornych na lenalidomid (n = 23) wyniosła 69,9% z medianą DOR 10,8 (95% CI: 6,1; brak możliwości oceny) miesiąca; ORR u pacjentów bez wcześniejszego lenalidomidu (n = 14) wyniosła 85,7% z medianą DOR, która nie została osiągnięta (95% CI: 5,3, brak możliwości oceny)
- Mediana czasu do ORR (zakres) [miesiące]: 0,95 (0,5-4,6)
- Mediana czasu trwania ORR (95% CI) [miesiące]: 22,1 (9,5; 38,0)
- Mediana czasu trwania CBR (95% CI) [miesiące]: 22,6 (9,5; 39,8)
- Mediana PFS (95% CI) [miesiące]: 15,4 (7,9-34,1); mediana PFS u pacjentów opornych na bortezomib: 15,4 (1,2; 27,0); mediana PFS u pacjentów opornych na lenalidomid: 7,9 (6,6; 34,1); u pacjentów bez wcześniejszego lenalidomidu mediana PFS nie została osiągnięta (95% CI: 7,3; brak możliwości oceny)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wang 2013

- Redukcja dawki – K (z powodu AEs) vs R vs d (z jakichkolwiek powodów): 4 (7,7%) vs 18 (34,6%) vs 22 (42,3%)
- Przerwanie podawania dawki – K vs R vs d: 2 (3,8%) vs – vs –
- Opóźnienie podawania dawki – K vs R vs d: 36 (69,2%) vs – vs –
- Dawka pominięta – K vs R vs d: 34 (65,4%) vs 39 (75,0%) vs 33 (63,5%)
- Najczęstsze hematologiczne AEs – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: neutropenia – 19 (36,5%) i 17 (32,7%), limfopenia – 27 (51,9%) i 25 (48,1%), niedokrwistość – 17 (32,7%) i 10 (19,2%), małopłytkowość – 16 (30,8%) i 10 (19,2%), leukopenia – 11 (21,2%) i 6 (11,5%)
- Najczęstsze niehematologiczne AEs – ogółem i 3-4. stopnia nasilenia: zmęczenie – 36 (69,2%) i 6 (11,5%), biegunka – 30 (57,7%) i 3 (5,8%), kaszel – 21 (40,4%) i 1 (1,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych – 23 (44,2%) i 1 (1,9%), gorączka – 23 (44,2%) i 0 (0%), skurcze mięśni – 20 (38,5%) i 2 (3,8%), duszność – 19 (36,5%) i 0 (0%), obrzęk obwodowy – 19 (36,5%) i 0 (0%), ból pleców – 16 (30,8%) i 1 (1,9%), bezsenność – 18 (34,6%) i 0 (0%), nudności – 18 (34,6%) i 0 (0%), hipofosfatemia – 20 (38,5%) i 13 (25,0%), hiperglikemia – 14 (26,9%) i 4 (7,7%), zaparcia – 14 (26,9%) i 0 (0%), hipokalemia – 13 (25,0%) i 5 (9,6%), ból stawów – 13 (25,0%) i 1 (1,9%), ból kończyn – 13 (25,0%) i 0 (0%), neuropatia obwodowa – 14 (26,9%) i 1 (1,9%), zapalenie płuc – 9 (17,3%) i 5 (9,6%), hiponatremia – 8 (15,4%) i 5 (9,6%), zwiększenie aktywności ALT – 7 (13,5%) i 4 (7,7%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny – 4 (7,7%) i 4 (7,7%), wysypka – 19,2% i 1,9%
- Co najmniej jedno AEs – ogółem i 3-4. stopnia ciężkości: 100% i 94,2%
- Ciężkie (*serious*) AEs: 28 (53,8%); najczęstszymi były zapalenie płuc (5 chorych [9,6%]) i krwotok żołądkowo-jelitowy (2 [3,8%]); ciężkie AEs hematologiczne stwierdzono u 5,8% chorych
- Najczęstsze AEs związane z zakończeniem leczenia: ból brzucha, nudności i zmęczenie (po 2 [3,8%] chorych)
- Sercowe AEs jakiegokolwiek stopnia nasilenia wystąpiły u 10 (19,2%) chorych, a 3 pacjentów doświadczyło ich w stopniu ≥ 3 ; u 1 pacjenta doszło do zatrzymania krążenia w 5. stopniu nasilenia, które uznano za niezwiązane z prowadzoną terapią
- Zgony: 3 (wszystkie z powodu progresji choroby), u jednego z chorych wtórną przyczynę zgonu, czyli zwężenie okrężnicy, uznano za prawdopodobnie związane z prowadzoną terapią – pacjent zmarł po 28 dniach od odstawienia KRd i 2 dni po operacji z powodu poszerzenia okrężnicy

Analiza bezpieczeństwa

Uwagi

- W niniejszym raporcie opisano z badania jedynie grupę określoną MPD, która pod względem dawkowania karfilzomibu była zgodna z ChPL
- Data odcięcia danych: 8 maja 2013 r.
- Ocena efektywności była przeprowadzana 15. dnia 1. cyklu oraz w dniu 1. każdego kolejnego cyklu

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	opis bezpieczeństwa badania ASPIRE (analizy w podgrupach), korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	opis skuteczności badania ASPIRE
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny [wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych; wyszukiwanie w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego <i>Cope 2020</i>], opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RWE + skrótowe wyniki, opis jakości życia badania ASPIRE, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) włączonych badań, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[REDAKCYJA]	opis badania ASPIRE (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, interwencja, skuteczność, bezpieczeństwo, skrótowe wyniki, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania ASPIRE
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny [wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych; wyszukiwanie w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego <i>Cope 2020</i>], opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, przegląd doniesień konferencyjnych, opis przeglądu <i>Cope 2020</i> i jego aktualizacji, opis badań w toku, opis dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie ChPL, URPL, EMA, FDA
[REDAKCYJA]	opis bezpieczeństwa badania ASPIRE (analizy w podgrupach)
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	28
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	29
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	29
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	31
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	35
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie KRd w populacji RRMM.....	36
Tabela 7. Charakterystyka metaanaliz sieciowych włączonych w ramach przeglądu systematycznego <i>Cope 2020</i>	48
Tabela 8. Wyniki dotyczące terapii KRd oraz poszukiwanych komparatorów przedstawione w badaniach włączonych w ramach przeglądu <i>Cope 2020</i>	52
Tabela 9. Kryteria PICOS przyjęte w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego <i>Cope 2020</i>	53
Tabela 10. Charakterystyka metaanaliz sieciowych włączonych w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego <i>Cope 2020</i>	59
Tabela 11. Wyniki dotyczące terapii KRd oraz poszukiwanych komparatorów przedstawione w badaniach włączonych w ramach aktualizacji przeglądu <i>Cope 2020</i>	62
Tabela 12. Charakterystyka metodyki badania <i>ASPIRE</i> ; KRd vs Rd (<i>Stewart 2015</i>).	67
Tabela 13. Przepływ pacjentów w badaniu <i>ASPIRE</i> (<i>Stewart 2015, Stewart 2016, Siegel 2018</i>).	68
Tabela 14. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>ASPIRE</i>	68
Tabela 15. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>ASPIRE</i> według narzędzia RoB2.....	69
Tabela 16. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu <i>ASPIRE</i> (<i>Stewart 2015</i>).	71
Tabela 17. Wyjściowa charakterystyka chorych w badaniu <i>ASPIRE</i> ; KRd vs Rd (<i>Stewart 2015</i>).	73
Tabela 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniu <i>ASPIRE</i>	75
Tabela 19. Interwencje stosowane w badaniu <i>ASPIRE</i> ; KRd vs Rd (<i>Stewart 2015</i>).	76

Tabela 20. Definicje punktów końcowych skuteczności klinicznej analizowanych w badaniu <i>ASPIRE</i> (Stewart 2015).	79
Tabela 21. Definicje kategorii odpowiedzi klinicznej stosowane w badaniu <i>ASPIRE</i> (Stewart 2015).	80
Tabela 22. Przeżycie bez progresji choroby; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Stewart 2015, Spiegel 2018).	81
Tabela 23. Przeżycie całkowite - KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Stewart 2015, Siegel 2018).	82
Tabela 24. Przeżycie po progresji choroby; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Siegel 2018).	83
Tabela 25. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Stewart 2015).	84
Tabela 26. Dodatkowe parametry oceny odpowiedzi klinicznej - czas do odpowiedzi oraz długość odpowiedzi; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Stewart 2015).	85
Tabela 27. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30; KRd vs Rd (Stewart 2015).	85
Tabela 28. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30; KRd vs Rd (Stewart 2016).	86
Tabela 29. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30; KRd vs Rd (Stewart 2016).	87
Tabela 30. Przeżycie bez progresji choroby w populacji ITT badania <i>ASPIRE</i> i wybranych podgrupach – wyniki po 18 miesiącach terapii; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Dimopoulos 2018).	89
Tabela 31. Odsetek pacjentów uzyskujących \geq CR; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Dimopoulos 2018).	90
Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Stewart 2015, suplement).	92
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Stewart 2015, suplement).	97
Tabela 34. Zdarzenia niepożądane po 18 miesiącach terapii; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Dimopoulos 2018).	101
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAEs) dowolnego stopnia; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Spiegel 2018).	103
Tabela 36. Częstość występowania TEAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Spiegel 2018). ...	106
Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) dowolnego stopnia; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Spiegel 2018).	108
Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) o nasileniu ≥ 3 stopnia; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (Spiegel 2018).	109

Tabela 39. Częstość występowania zaburzeń serca ze skutkiem śmiertelnym związanych z leczeniem; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (<i>Spiegel 2018</i>).	110
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo naczyniowym; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (<i>Chari 2018</i>).	112
Tabela 41. Wskaźniki NNH/NNT dla PFS oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia: niewydolności serca oraz nadciśnienia tętniczego; badanie <i>ASPIRE</i> (<i>Chari 2018</i>).	114
Tabela 42. Wyjściowe charakterystyki pacjentów w badaniach <i>ASPIRE</i> oraz <i>CASTOR</i> , w populacji chorych otrzymujących leczenie w 2 linii oraz w populacji ITT.	116
Tabela 43. Wyniki dopasowania algorytmu MAIC dla poszczególnych charakterystyk wyjściowych przed i po dopasowaniu kohorty KRd do kohorty DVd.	119
Tabela 44. [REDACTED]	120
Tabela 45. [REDACTED]	121
Tabela 46. [REDACTED]	121
Tabela 47. [REDACTED]	122
Tabela 48. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; KRd (lub KRd vs Kd).	124
Tabela 49. Przepływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; KRd (lub KRd vs Kd).	126
Tabela 50. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; KRd (lub KRd vs Kd).	127
Tabela 51. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badań rzeczywistej praktyki klinicznej; KRd (lub KRd vs Kd).	130
Tabela 52. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; KRd (lub KRd vs Kd).	135
Tabela 53. Ocena skuteczności; KRd (lub KRd vs Kd); badania rzeczywistej praktyki klinicznej.	139
Tabela 54. Ocena bezpieczeństwa; KRd (lub KRd vs Kd); badania rzeczywistej praktyki klinicznej.	147
Tabela 55. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych, <i>ChPL Kyprolis 2022</i>	154
Tabela 56. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Kyprolis.	161

Tabela 57. Badania w toku dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu (Kyprolis) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego.....	163
Tabela 58. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	185
Tabela 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	187
Tabela 60. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	187
Tabela 61. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	188
Tabela 62. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	189
Tabela 63. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	189
Tabela 64. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	189
Tabela 65. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	190
Tabela 66. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	190
Tabela 67. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).....	191
Tabela 68. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	193
Tabela 69. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	196
Tabela 70. Ocena badania <i>ASPIRE</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie całkowite.....	201
Tabela 71. Ocena badania <i>ASPIRE</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkty końcowe: przeżycie bez progresji choroby, odpowiedź kliniczna.	203
Tabela 72. Ocena badania <i>ASPIRE</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: jakość życia.	205
Tabela 73. Ocena badania <i>ASPIRE</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: bezpieczeństwo.	207
Tabela 74. Przeżycie bez progresji choroby – analiza w podgrupach, publikacja główna; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE</i> (<i>Stewart 2015</i>).	210

Tabela 75. Przeżycie bez progresji choroby – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę wcześniej stosowanych terapii; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Dimopoulos 2017b)</i>	213
Tabela 76. Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT), z uwzględnieniem czasu występowania nawrotu choroby; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Hari 2017)</i>	214
Tabela 77. 1-letni i 2-letni PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT); KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Hari 2017)</i>	215
Tabela 78. Przeżycie bez progresji choroby – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)</i>	216
Tabela 79. Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Dimopoulos 2017a)</i>	216
Tabela 80. Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na stan pacjenta <i>frailty index</i> ; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Facon 2020)</i>	217
Tabela 81. PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na czas do nawrotu choroby po ostatniej linii terapii; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Mateos 2018)</i>	218
Tabela 82. Przeżycie całkowite – analiza końcowa w podgrupach; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Siegel 2018)</i>	218
Tabela 83. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę wcześniejszych terapii; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Dimopoulos 2017b)</i>	222
Tabela 84. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej - analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj wcześniejszych terapii; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Dimopoulos 2017b)</i> . ..	223
Tabela 85. Częstość uzyskiwania odpowiedzi klinicznej (ORR) - analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na występowanie oporności na wcześniej stosowane terapie; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Dimopoulos 2017b)</i>	226
Tabela 86. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania w przeszłości autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT), z uwzględnieniem czasu występowania nawrotu choroby; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Hari 2017)</i>	227
Tabela 87. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach wyróżnionych z względu na wyjściowe ryzyko cytogenetyczne; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Avet-Loiseau 2016)</i>	229
Tabela 88. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Dimopoulos 2017a)</i>	231

Tabela 89. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na czas do nawrotu choroby po ostatniej linii terapii; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Mateos 2018)</i>	232
Tabela 90. Częstość uzyskiwania poszczególnych kategorii odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na stan pacjenta <i>frailty index</i> ; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Facon 2020)</i>	234
Tabela 91. Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wykonanego ASCT; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Hari 2017)</i>	236
Tabela 92. Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stanu pacjenta <i>frailty index</i> ; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Facon 2020)</i>	238
Tabela 93. Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie liczby linii wcześniejszej terapii; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Mateos 2018)</i>	239
Tabela 94. Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie liczby linii wcześniejszej terapii; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Dimopoulos 2017b)</i>	240
Tabela 95. Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Dimopoulos 2017a)</i>	244
Tabela 96. Zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czasu wystąpienia nawrotu choroby, ryzyka cytogenetycznego, liczby linii wcześniejszej terapii, <i>frailty index</i> ; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Mateos 2018, Avet-Loiseau 2016, Dimopoulos 2017b, Facon 2020)</i>	245
Tabela 97. Zdarzenia niepożądane – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego zastosowania ASCT; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Hari 2017)</i>	251
Tabela 98. AEs prowadzące do zakończenia leczenia – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czasu wystąpienia nawrotu, <i>frailty index</i> ; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Mateos 2018, Facon 2020, Avet-Loiseau 2016)</i>	253
Tabela 99. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Dimopoulos 2017a)</i>	255
Tabela 100. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	258
Tabela 101. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	273
Tabela 102. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	273

Tabela 103. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	273
Tabela 104. Strategia wyszukiwania w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego <i>Cope 2020</i> w bazie MEDLINE i Embase przez Elsevier.	275
Tabela 105. Strategia wyszukiwania badań w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego <i>Cope 2020</i> w bazie Cochrane.	275
Tabela 106. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>ASPIRE</i> .	276
Tabela 107. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Byun 2020</i> .	313
Tabela 108. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Calafiore 2020</i> .	315
Tabela 109. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Chari 2020</i> .	316
Tabela 110. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Conticello 2019</i> .	317
Tabela 111. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Duarte 2021</i> .	319
Tabela 112. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Davies 2021</i> .	320
Tabela 113. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Kawaji-Kanayama 2022</i> .	321
Tabela 114. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Lee 2021</i> .	323
Tabela 115. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Mele 2021</i> .	325
Tabela 116. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Onda 2022</i> .	326
Tabela 117. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Palmieri 2020</i> .	329
Tabela 118. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Rocchi 2021</i> .	330
Tabela 119. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Steinmetz 2020</i> .	332
Tabela 120. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Wang 2013</i> .	334

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	41
Wykres 2. Próby włączone w ramach badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym <i>Cope 2020</i> (zmodyfikowany).	43
Wykres 3. Sieć schematów leczenia uwzględnionych w publikacji <i>Ollendorf 2016</i> (zmodyfikowany).	45
Wykres 4. Sieć schematów leczenia uwzględnionych w publikacji <i>Durand 2015</i> (zmodyfikowany).	45
Wykres 5. Sieć schematów leczenia uwzględnionych w publikacji <i>van Beurden-Tan 2017</i> (zmodyfikowany).	46
Wykres 6. Sieć schematów leczenia uwzględnionych w publikacji <i>Botta 2017</i> (zmodyfikowany).	47
Wykres 7. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego <i>Cope 2020</i>	56
Wykres 8. Sieć schematów leczenia uwzględnionych w publikacji <i>Schmitz 2018</i> (zmodyfikowany).	58
Wykres 9. Zdarzenia niepożądane związane i niezwiązane z układem krwiotwórczym, inne AEs specjalnego zainteresowania, zgony; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Stewart 2015, suplement)</i>	96
Wykres 10. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia związane i niezwiązane z układem krwiotwórczym, inne AEs specjalnego zainteresowania; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Stewart 2015, suplement)</i>	100
Wykres 11. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) dowolnego stopnia; Krd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Spiegel 2018)</i>	105
Wykres 12. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) ≥ 3 stopnia; Krd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Spiegel 2018)</i>	107
Wykres 13. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) dowolnego stopnia; Krd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Spiegel 2018)</i>	109
Wykres 14. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) ≥ 3 stopnia; Krd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Spiegel 2018)</i>	110
Wykres 15. Zaburzenia serca ze skutkiem śmiertelnym związane z leczeniem; Krd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Spiegel 2018)</i>	111
Wykres 16. Przeżycie bez progresji choroby - analiza w podgrupach, publikacja główna; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Stewart 2015)</i>	212
Wykres 17. Przeżycie całkowite - analiza końcowa w podgrupach; KRd vs Rd; badanie <i>ASPIRE (Siegel 2018)</i>	221

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytuczne-hta-2/>
- Avet-Loiseau 2016** Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, Dimopoulos MA, Špička I, Masszi T, Hájek R, Rosiñol L, Goranova-Marinova V, Mihaylov G, Maisnar V, Mateos MV, Wang M, Niesvizky R, Oriol A, Jakubowiak A, Minarik J, Palumbo A, Bensinger W, Kukreti V, Ben-Yehuda D, Stewart AK, Obreja M, Moreau . Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016; 128(9):1174-1180
- Botta 2017** Botta C, Ciliberto D, Rossi M, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv.* 2017;1(7):455–466.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Büyükkaramikli 2018** Büyükkaramikli NC, de Groot S, Fayter D, Wolff R, Armstrong N, Stirk L, Worthy G, Albuquerque de Almeida F, Kleijnen J, Al MJ. Pomalidomide with Dexamethasone for Treating Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide and Bortezomib: An Evidence Review Group Perspective of an NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2018 Feb;36(2):145-159.
- Byun 2020** Byun J M, Yoon S S, Koh Y, Min C K, Lee J H, Jo J, Park H, Lee J, Kang K W, Lee Y. Incorporating hematopoietic stem-cell transplantation after second-line carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd). *Ther Adv Hematol* 2020; 11:2040620720921046.
- Calafiore 2020** Calafiore V, Giamporcaro S, Conticello C, Romano A, Parisi M, Giuffrida G, Tibullo D, Di Raimondo F, Signorelli S. A real-life survey of venous thromboembolic events occurring in myeloma patients treated in third line with second-generation novel agents. *J Clin Med* 2020; 9(9):1-14.
- Chari 2018** Chari A, Stewart AK, Russell SD, Moreau P, Herrmann J, Banchs J, Hajek R, Groarke J, Lyon AR, Batty GN, Ro S, Huang M, Iskander KS, Lenihan D. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv.* 2018 Jul 10;2(13):1633-1644. doi: 10.1182/bloodadvances.2017015545.
- Chari 2020** Chari A, Richardson PG, Romanus D, Dimopoulos MA, Sonneveld P, Terpos E, Hajek R, Raju A, Palumbo A, Cain LE, Blazer M, Huang H, Farrelly E, Ailawadhi . Real-world outcomes and factors impacting treatment choice in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): a comparison of VRd, KRd, and IRd. *Expert Rev Hematol* 2020; 13(4):421-433.
- ChPL Kyprolis 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis EMEA/H/C/003790 - II/0051/G z dnia 15 czerwca 2022 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyprolis>
Data ostatniego dostępu: 19.07.2022 r.
- Conticello 2019** Conticello C, Romano A, Del Fabro V, Martino E A, Calafiore V, Sapienza G, Leotta V, Parisi M S, Markovic U, Garibaldi B, Leotta S, Cotzia E, Innao V, Mannina D, Neri S, Musso M, Scalone R, Cangialosi C, Acquaviva F, Cardinale G, Merenda A, Maugeri C, Uccello G, Poidomani M, Longo G, Carlisi M, Tibullo D, Di Raimondo F. Feasibility, Tolerability and Efficacy of Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Refractory Myeloma Patients: A Retrospective Real-Life Survey of the Sicilian Myeloma Network. *J Clin Med* 2019; 8(6).

- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Cope 2020** Cope S, Toor K, Popoff E, Fonseca R, Landgren O, Mateos MV, Weisel K, Jansen JP. Critical Appraisal of Published Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses of Competing Interventions for Multiple Myeloma. *Value Health.* 2020 Apr;23(4):441-450.
- Davies 2021** Davies F, Rifkin R, Costello C, Morgan G, Usmani S, Abonour R, Palumbo A, Romanus D, Hájek R, Terpos E, Cherepanov D, Stull DM, Huang H, Leleu X, Berdeja J, Lee HC, Weisel K, Thompson M, Boccadoro M, Zonder J, Cook G, Puig N, Vela-Ojeda J, Farrelly E, Raju A, Blazer M, Chari . Real-world comparative effectiveness of triplets containing bortezomib (B), carfilzomib (C), daratumumab (D), or ixazomib (I) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the US. *Ann Hematol* 2021; 100(9):2325-2337.
- Davies 2022** Davies, F.E., Saunders, E., Bourhis, F. *et al.* Re: Arcuri and Americo "Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis". *Ann Hematol* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04792-0>.
- Dimopoulos 2015** Dimopoulos MA, Orlowski RZ, Facon T, et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica.* 2015;100(1):100–106.
- Dimopoulos 2017a** Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel D, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak A, San-Miguel J, Ludwig H, Palumbo A, Obreja M, Aggarwal S, Moreau . Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 2017; 177(3):404-413.
- Dimopoulos 2017b** Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel D, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak A, San-Miguel J, Ludwig H, Ro S, Aggarwal S, Moreau P, Palumbo . Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer J* 2017; 7(4):e554.
- Dimopoulos 2018** Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, Mateos MV, Obreja M, Blaedel J, Moreau . Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *J Hematol Oncol* 2018; 11(1):49.
- Dranitsaris 2014** Dranitsaris G, Kaura S. Lenalidomide versus bortezomib: an indirect comparison. *Int J Hematol Oncol.* 2014;3(2):131–136.
- Duarte 2021** Duarte PJ, Schutz NP, Ochoa P, Yantorno S, Orlando S, Lopresti S, Zabaljauregui S, Aizpurua F, Shanley C, Giannini E, Garate G, Foncuberta C, Milone J, Riveros D, Fantl . Real-world outcomes for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma patients with lenalidomide-dexamethasone combinations in a Latin American country. A retrospective cohort study from grupo argentino de mieloma múltiple. *Expert Rev Hematol* 2021; 14(3):315-322
- Durand 2015** Durand A, Rtveladze K, Pritchard C, Cooper C, Mujica-Mota R. Panobinostat (Farydak®) for treating multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme. Optimity Advisors and Peninsula Technology Assessment Group; 2015.
- Edwards 2018** Edwards S, Barton S, Karner C, et al. Daratumumab for treating relapsed and refractory multiple myeloma. National Institute for Health and Care Excellence; 2018.
- EMA 2015a** European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing

- authorisation Kyprolis (carfilzomib) for the treatment of multiple myeloma. 1 December 2015. EMA/COMP/656221/2015
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-kyprolis-carfilzomib_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- EMA 2022** European Medicine Agency. Kyprolis (karfilzomib). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyprolis>
Data ostatniego dostępu: 19.07.2022
- EudraVigilance 2022** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.adrreports.eu/pl/index.html>, data ostatniej aktualizacji danych na stronie: 16.07.2022
Data ostatniego dostępu: 19.07.2022
- Facon 2020** Facon T, Niesvizky R, Mateos MV, Siegel D, Rosenbaum C, Brinchen S, Weisel K, Ho PJ, Ludwig H, Kumar S, Wang K, Obreja M, Yang Z, Klippel Z, Mezzi K, Goldrick A, Tekle C, Dimopoulos M. Efficacy and safety of carfilzomib-based regimens in frail patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Adv* 2020; 4(21):5449-5459
- FDA 2021** Highlights Of Prescribing Information. Kyprolis® (carfilzomib) for injection, for intravenous use. 11/30/2021. Dostęp on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202714s033lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.07.2022
- FDA 2022** FDA Adverse Event Reporting System. Dostęp on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 19.07.2022
- Gala 2016** Gala S, Mwamburi M. Indirect treatment comparison of newer treatments in relapsed/refractory multiple myeloma. Abstract presented at: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Annual International Meeting. Washington, DC; 2016.
- Giannopoulos 2021** Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Bogdan Małkowski, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2021.
- Giannopoulos 2021a** Giannopoulos K, Dmoszyńska A. IV. Choroby układu krwiotwórczego. G. Nowotwory limfoproliferacyjne. 5. Gammopatie monoklonalne. 5.2. Szpiczak plazmocytoowy. W: Interna Szczeklika 2020. Medycyna Praktyczna, 2021.
- Guyot 2012** Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:9
- Hari 2017** Hari P, Mateos MV, Abonour R, Knop S, Bensinger W, Ludwig H, Song K, Hajek R, Moreau P, Siegel DS, Feng S, Obreja M, Aggarwal SK, Iskander K, Goldschmidt . Efficacy and safety of carfilzomib regimens in multiple myeloma patients relapsing after autologous stem cell transplant: ASPIRE and ENDEAVOR outcomes. *Leukemia* 2017; 31(12):2630-2641
- Hematoonkologia 2022** Hematoonkologia. Trochę bliżej międzynarodowych standardów leczenia szpiczaka plazmocytoowego | Komentarze ekspertów w związku z marcową listą refundacji leków. 1.03.2022. Dostępne online: <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/news/id/5156-troche-bliej-miedzynarodowych-standardow-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego>

- komentarze-ekspertow-w-zwiazku-z-marcowa-lista-refundacji-lekow
Data ostatniego dostępu: 05.05.2022
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (edi-tors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
Data ostatniego dostępu: 09.05.2022 r.
- Hoyle 2008** Hoyle M, Rogers G, Gardside R, Moxham T, Stein K. The clinical- and costeffectiveness of lenalidomide for multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy: an evidence review of the submission from Celgene. Peninsula Technology Assessment Group; 2008.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jamroziak 2020** Jamroziak K. 2.9. Szpiczak plazmocytowy. W: Krzakowski M, Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Gdańsk, Via Medica. Wersja online, aktualizacja w dniu 2.05.2020, dostępna pod adresem: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
Data ostatniego dostępu: 06.05.2022 r.
- Kang 2019** Kang HY, Choi EY. Factors influencing quality of life in patients with multiple myeloma. *Contemp Nurse*. 2019;55(2-3):109-121.
- Kawaji-Kanayama 2022** Kawaji-Kanayama Y, Kobayashi T, Muramatsu A, Uchiyama H, Sasaki N, Uoshima N, Nakao M, Takahashi R, Shimura K, Kaneko H, Kiyota M, Wada K, Chinen Y, Hirakawa K, Fuchida SI, Shimazaki C, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Tsukamoto T, Shimura Y, Horiike S, Taniwaki M, Kuroda . Prognostic impact of resistance to bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, prospective, observational study in Asian patients. *Cancer Rep (Hoboken)* 2022; 5(2):e1476
- Kyprolis APD 2022** Analiza Problemu Decyzyjnego. Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Kraków 2022.
- Lee 2021** Lee JH, Park Y, Kang KW, Lee JJ, Lee HS, Eom HS, Do YR, Kim JS, Yoon SS, Shin DY, Koh Y, Kim KH, Lee WS, Jo JC, Lee YJ, Lee JY, Kim DS, Shim H, Chang MH, Kim SH, Min C. Carfilzomib in addition to lenalidomide and dexamethasone in Asian patients with RRMM outside of a clinical trial. *Ann Hematol* 2021; 100(8):2051-2059
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Luo 2018** Luo X-W, Du X-Q, Li J-L, Liu X-P, Meng X-. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: An updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manage Res* 2018; 10:2817-2823
- Maguire 2016** Maguire A, Schmitz S, Kuhn I, et al. Updated results of a systematic review of the relative effectiveness of treatments in relapsed/refractory multiple myeloma. Paper presented at: European Hematology Association Congress. Copenhagen, Denmark; 2016.
- Maiese 2018** Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative efficacy of treatments for previously treated multiple myeloma: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2018;40(3):480–494.e423.

- Majer 2017** Majer I, van de Wetering G, Polanyi Z, Krishna A, Gray E, Roy A. Panobinostat plus bortezomib versus lenalidomide in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a matching-adjusted indirect treatment comparison of survival outcomes using patient-level data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017;15(1):45–55.
- Marshall 2016** Marshall J, Schwartzberg LS, Bepler G et al. Novel panomic validation of time to next treatment (TTNT) as an effective surrogate outcome measure in 4,729 patients. *J Clin Oncol* 2016; 34(15_suppl): 11521-11521
- Martino 2022** Martino E A, Conticello C, Zamagni E, Pavone V, Palmieri S, Musso M, Tacchetti P, Mele A, Catalano L, Vigna E, Bruzzese A, Mendicino F, Botta C, Vincelli I D, Farina G, Barone M, Cangialosi C, Mancuso K, Rizziello I, Rocchi S, Falcone A P, Mele G, Reddicono G, Garibaldi B, Iaccino E, Tripepi G, Gamberi B, Di Raimondo F, Musto P, Neri A, Cavo M, Morabito F, Gentile M. Carfilzomib combined with lenalidomide and dexamethasone (KRd) as salvage therapy for multiple myeloma patients: italian, multicenter, retrospective clinical experience with 600 cases outside of controlled clinical trials. *Hematol Oncol* 2022
- Mateos 2018** Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J, Mikhael J, DeCosta L, Zhou L, Obreja M, Blaedel J, Szabo Z, Leleu . Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol* 2018; 36(2):463-470
- Mele 2021** Mele A, Prete E, De Risi C, Citiso S, Greco G, Falcone AP, Sanpaolo G, Mele G, Giannotta A, Vergine C, Reddicono G, Palazzo G, Sabatelli S, Germano C, Miccolis R, Curci P, Palumbo G, Offidani M, Rizzi R, Cascavilla N, Pastore D, Di Renzo N, Mazza P, Tarantini G, Guarini A, Capalbo S, Specchia G, Greco A, De Francesco R, Sibilla S, Toniafili L, Morciano MR, Pavone . Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience of Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol* 2021; 100(2):429-436
- Miguel 2013** Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Belch A, Palumbo A, Schey S, Sonneveld P, Yu X, Sternas L, Jacques C, Zaki M, Dimopoulos M. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1055-1066.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- NICE 2020** NICE Single Technology Appraisal. Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for treating multiple myeloma after at least 1 previous therapy [ID1493]. Document B, company evidence submission. Version 2.0, 03/04/2020.
- NICE Kyprolis 2020a** Single Technology Appraisal Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for treating multiple myeloma after at least 1 previous therapy [ID1493] Committee Papers. Document B Company evidence submission January 2020.
Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta695/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9082067293>

Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

- Nielsen 2017** Nielsen LK, Jarden M, Andersen CL, Frederiksen H, Abildgaard N. A systematic review of health-related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients. *Eur J Haematol.* 2017;99(1):3-17.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Ollendorf 2016** Ollendorf DA, Chapman R, Khan S, et al. Treatment options for relapsed or refractory multiple myeloma: Effectiveness, value, and value-based price benchmarks. *Institute for Clinical and Economic Review*; 2016.
- Onda 2022** Onda Y, Kanda J, Kaneko H, Shimura Y, Fuchida S I, Nakaya A, Itou T, Yamamura R, Tanaka H, Shibayama H, Shimazu Y, Uchiyama H, Yoshihara S, Adachi Y, Matsuda M, Hanamoto H, Uoshima N, Kosugi S, Ohta K, Yagi H, Kanakura Y, Matsumura I, Hino M, Nomura S, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Kuroda J. Real-world effectiveness and safety analysis of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone and carfilzomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter retrospective analysis. *Ther Adv Hematol* 2022; 13:20406207221104584
- Orphanet 2021** Orphanet. List of rare diseases and synonyms in alphabetical order. January 2021. Dostępne online pod adresem: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf oraz : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/G B/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.xlsx
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- Palmieri 2020** Palmieri S, Rocco S, Vitagliano O, Catalano L, Cerchione C, Vincelli ID, Scopelliti A, Gentile M, Farina G, Barone M, Gagliardi A, Esposito D, Arcamone M, Amico V, Fontana R, Sementa A, Sica A, Svanera G, Pane F, Ferrara . KRd (carfilzomib and lenalidomide plus dexamethasone) for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma in the real-life: a retrospective survey in 123 patients. *Ann Hematol* 2020; 99(12):2903-2909
- PRAC 2018** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 03-06 September 2018. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-3-6-september-2018_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.06.2022
- PRAC 2018a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 05-08 February 2018. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-5-8-february-2018_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.06.2022
- PRAC 2019** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 08-11 April 2019. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-april-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.06.2022
- PRAC 2019a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 11-14 February 2019. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-11-14-february-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.06.2022
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 26-29 October 2020. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-26-29-october-2020_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 20.06.2022

PRAC 2020a Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 31 August - 03 September 2020. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-31-august-3-september_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 20.06.2022

PRAC 2020b Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 14-17 April 2020. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-14-17-april-2020_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 20.06.2022

PRAC 2021 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 08-11 February 2021. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-february-2021_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 20.06.2022

PRAC 2022 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 07-10 February 2022. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-february-2022_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 20.06.2022

Richardson 2019 Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, Lindsay J, Weisel K, White D, Facon T, San Miguel J, Sunami K, O'Gorman P, Sonneveld P, Robak P, Semochkin S, Schey S, Yu X, Doerr T, Bensmaine A, Biyukov T, Peluso T, Zaki M, Anderson K, Dimopoulos M; OPTIMISMM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jun;20(6):781-794.

Rocchi 2021 Rocchi S, Tacchetti P, Pantani L, Mancuso K, Rizzello I, di Giovanni Bezzi C, Scalese M, Dozza L, Marzocchi G, Martello M, Barilà G, Antonioli E, Staderini M, Buda G, Petrini M, Cea M, Quaresima M, Furlan A, Bonalumi A, Cavo M, Zamagni . A real-world efficacy and safety analysis of combined carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol Oncol* 2021; 39(1):41-50

Rücker 2021 Rücker G, Schmitz S, Schwarzer . Component network meta-analysis compared to a matching method in a disconnected network: A case study. *Biom J* 2021; 63(2):447-461

Schmitz 2018 Schmitz S, Maguire Á, Morris J, Ruggeri K, Haller E, Kuhn I, Leahy J, Homer N, Khan A, Bowden J, Buchanan V, O'Dwyer M, Cook G, Walsh . The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. *BMC Med Res Methodol* 2018; 18(1):66

Schober 2018 Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg.* 2018;126(5):1763-1768. doi:10.1213/ANE.0000000000002864

Seitzler 2019 Seitzler S, Finley-Oliver E, Simonelli C, Baz R. Quality of life in multiple myeloma: considerations and recommendations. *Expert Rev Hematol* 2019; 12(6):419-424

Shea 2017 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.

Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>

- Siegel 2018** Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, San-Miguel J, Obreja M, Blaedel J, Stewart A. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2018; 36(8):728-734
- SMC 2019** Scottish Medicine Consortium. New Product Assessment Form: Carfilzomib. February 2019.
- Sonneveld 2022** Sonneveld, P1; Chanan-Khan, A2; Weisel, K3; Nooka, AK4; Masszi, T5; Beksac, M6; Spicka, I7; Hungria, V8; Munder, M9; Mateos, MV10; Mark, TM11; Levin, MD12; Ahmadi, T13; Qin, X14; Garvin Mayo, W15; Gai, X16; Carey, J14; Carson, R14; Spencer, A17 P04: DARATUMUMAB PLUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE VERSUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE ALONE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA: OVERALL SURVIVAL RESULTS FROM THE PHASE 3 CASTOR TRIAL, HemaSphere: April 2022 - Volume 6 - Issue - p 12 doi: 10.1097/01.HS9.0000829588.31575.a9
- Spiegel 2018** Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, San-Miguel J, Obreja M, Blaedel J, Stewart A. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2018; 36(8):728-734
- Steinmetz 2020** Steinmetz HT, Singh M, Lebioda A, Gonzalez-McQuire S, Rieth A, Schoehl M, Poenisch . Patient Characteristics and Outcomes of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Patients Treated with Proteasome Inhibitors in Germany. *Oncol Res Treat* 2020; 43(9):449-459
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stewart 2015** Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špicka I, Oriol A, Hájek R, Rosin L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142–52.
- Stewart 2016** Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Buchanan J, Cocks K, Yang X, Xing B, Zojwalla N, Tonda M, Moreau P, Palumbo . Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2016; 34(32):3921-3930
- URPL 2022** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl>
Data ostatniego dostępu: 19.07.2022
- van Beurden-Tan 2017** van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2017;35(12):1312–1319.
- van Beurden-Tan 2022** van Beurden-Tan CHY, Sonneveld P, Groot CAU. Multinomial network meta-analysis using response rates: relapsed/refractory multiple myeloma treatment rankings differ depending on the choice of outcome. *BMC Cancer*. 2022 May 30;22(1):591.
- van Sanden 2016** van Sanden S, Ito T, Vogel M, Diels J. Comparative efficacy of daratumumab monotherapy and pomalidomide plus low dose dexamethasone

(POMA1LoDex) in the treatment of multiple myeloma: a matching adjusted indirect comparison (MAIC). Abstract presented at International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Annual European Congress. Vienna, Austria; 2016.

- Wang 2013** Wang M, Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, Kavalierchik E, Huang M, Orłowski RZ, Niesvizky J. 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):3122-3128
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- WHO-UMC 2022** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. Dostęp on-line pod adresem: <http://vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 20.06.2022
- Zhou 2021** Zhou L, Yu Q, Wei G, Wang L, Huang Y, Hu K, Hu Y, Huang H. Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019. *BMC Cancer*. 2021 May 25;21(1):606.