AESTIMO

Analiza Kliniczna

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wersja 1.0
Kraków 2023

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 kwietnia 2023 r.

Spis treści

Wykaz skrótów 7
Streszczenie 11
ANALIZA KLINICZNA 22
1 Cel opracowania 23
2 Metodyka 23
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych 23
2.1.1 Źródła danych pierwotnych 23
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych 24
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych 28
2.1.4 Źródła danych wtórnych 29
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych 30
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych 30
2.2 Ocena bezpieczeństwa 30
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników 31
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych 31
2.5 Analiza statystyczna 31
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych 33
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 40
5 KdD vs Kd – badanie z randomizacją CANDOR 45
5.1 Opis metodyki włączonych badań 45
5.2 Charakterystyka włączonej populacji 51
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania 51
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych 57
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna 60
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 64
5.3.1 Czas trwania leczenia 68
5.4 Skuteczność kliniczna 70
5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) 73
5.4.2 Przeżycie całkowite (OS) 81
5.4.3 Czas do progresji (TTP) 81

5.4.1 Czas do kolejnej linii leczenia (TTNT) ... 84
5.4.2 Czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu (dPFS2) ... 86
5.4.3 Odpowiedź na leczenie ... 88
5.4.3.1 Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ... 88
5.4.3.2 Odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-) ... 97
5.4.3.3 Poszczególne kategorie odpowiedzi ... 99
5.4.3.3.1 Analiza w podgrupach – *Quach 2021* ... 101
5.4.3.3.2 Analiza w podgrupach – *Usmani 2022* ... 106
5.4.3.3.3 Analiza w podgrupach – Landgren 2022 ... 108
5.4.4 Jakość życia ... 118
5.4.4.1 Zmiana wyniku wskaźnika GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30 ... 118
5.4.4.2 Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia ... 120
5.5 Bezpieczeństwo ... 121
5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych ... 121
5.5.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane ... 124
5.5.2.1 Hematologiczne zdarzenia niepożądane ... 124
5.5.2.2 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane ... 125
5.5.2.3 Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania ... 126
5.5.2.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane w dłuższym okresie obserwacji ... 128
6 KdD vs DVd oraz PVd –analizy pośrednie korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC ... 132
6.1 Metodyka analizy MAIC ... 132
6.2 Porównanie KdD vs DVd ... 136
[redacted] ... 136
[redacted] ... 136
6.2.1.2 Chorzy otrzymujący wcześniejsze leczenie bortezomibem (*bortezomib exposed*) ... 140
[redacted] ... 143
[redacted] ... 147
[redacted] ... 150
6.2.3 Ocena bezpieczeństwa ... 151
6.3 Porównanie KdD vs PVd ... 152
[redacted] ... 152
[redacted] ... 152
[redacted] ... 156

[redacted] 159
7 Badania bez randomizacji – schemat KdD (*Chari 2019*) 161
7.1 Opis metodyki włączonych badań 161
7.2 Charakterystyka włączonej populacji 163
7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania 163
7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych 165
7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 166
7.4 Skuteczność kliniczna 167
7.5 Bezpieczeństwo 172
8 Poszerzona ocena bezpieczeństwa – schemat KdD (*Terpos 2021*) 175
8.1 Opis metodyki włączonych badań 175
8.2 Charakterystyka włączonej populacji 176
8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania 176
8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych 177
8.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 179
8.4 Bezpieczeństwo 180
9 Ocena równoważności schematu KdD56 i KdD70 (*Leleu 2021*) 183
10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego 192
11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA 199
12 Badania w toku 202
13 Wyniki 203
14 Dyskusja 215
15 Ograniczenia 218
16 Wnioski końcowe 222
17 Załączniki 223
17.1 Schematy dawkowania karfilzomibu w schemacie KdD 223
17.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie 226
17.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) 226
17.2.2 Skala Jadad 230
17.2.3 Skala NICE 231
17.2.4 Skala NOS 231
17.2.5 Skala AMSTAR 2 234
17.2.6 EORTC-QLQ-C30 241

17.3 Ocena badania *CANDOR* przy użyciu narzędzia RoB2 242
17.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą 252
17.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa 254
17.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 255
17.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu 264
17.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 265
17.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend 267
17.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu 271
Wkład autorów w opracowanie raportu 281
Spis Tabel 282
Spis Wykresów 287
Piśmiennictwo 289

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. *Adverse Events*)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. *Adverse Events of Special Interest*)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AlAT, ALAT, AlAT (z ang. *Alanine Transaminase*)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. *Absolute Nuetrophile Count*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCT	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (z ang. *Autologous Stem Cell Transplant*)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. *Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase*)
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. *Body Mass Index*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. *Confidence Interval*)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. *Complete Responce*)
CVAEs	Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (z ang. *CardioVascular Adverse Events*)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. *Duration of Response*)
DRd	Daratumumab (D) + Lenalidomid (R) + deksametazon (d)
DVd	Daratumumab (D) + Bortezomib (V) + deksametazon (d)
E/Ea	Stosunek wczesnorozkurczowej prędkości przepływu przez za-stawkę do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (z ang. *ratio of Early diastolic transmitral flow velocity to Early diastolic mitral annulus velocity*)
EBM	*Evidence Based Medicine*
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EloPd	Elotuzumab (Elo) + Pomalidomid (P) + deksametazon (d)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. *European Medicines Agency*)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. *Adverse Event Reporting System*)
FCBP	Kobiety w wieku rozrodczym (z ang. *Female of Childbearing Potencial*)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. *Food And Drug Administration*)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. *Forced Expiratory Volume in 1 second*)
FU	Okres obserwacji (z ang. *Follow-up*)
GGN	Górna granica normy
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. *Hepatitis B Virus*)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. *Hepatitis C Virus*)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. *Human Immunodeficiency Virus*)

HR	Hazard względny (z ang. *Hazard Ratio*)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. *Health Related Quality of Life*)
HTA	*Health Technology Assessment*
IgA	Immunoglobulina A
IgD	Immunoglobulina D
IgE	Immunoglobulina E
IgG	Immunoglobulina G
IgM	Immunoglobulina M
IMiD	Lek immunomodulujący (z ang. *Immunomodulatory Drug*)
IPTW	*Inverse Probability Of Treatment Weighting*
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartylowy, przedział międzykwartylowy, rozstęp kwartylny (z ang. *Interquartile Range*)
IRC	Niezależna komisja monitorująca (z ang. *Independent Review Committe*)
IRR	Reakcje związane z wlewem (z ang. *Infusion-Related Reaction*)
ISS	Międzynarodowy system klasyfikacji szpiczaka (z ang. *International Staging System*)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Intention To Treat*)
Kd	Karfilzomib (K) + deksametazon (d)
KdD	Karfilzomib (K) + deksametazon (d) + Daratumumab (D)
KRd	Karfilzomib (K) + Lenalidomid (R) + deksametazon (d)
LA	Lewy przedsionek serca (z ang. *Left Atrial*)
LAVi	Wskaźnik objętości lewego przedsionka (z ang.)
LTFU	Długoterminowa obserwacja (z ang. *Long-Term Follow-Up*)
LV	Lewa komora serca (z ang. *Left Ventricular*)
LV GLS	Globalne odkształcenie podłużne lewej komory (z ang. *Global Left Ventricular Longitudinal Strain*)
LVDD	(z ang. *Left Ventricular Diastolic Dysfunction*)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*)
MAIC	Skorygowane porównanie pośrednie (z ang. *Matching Adjusted Indirect Comparison*)
MD	Średnia różnica (z ang. *Mean Difference*)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Modified Intention To Treat*)
MM	Szpiczak plazmocytowy (z ang. *Multiple Myeloma*)
MMAT	*Mixed Methods Appraisal Tool*
MRD	Minimalna Choroba Resztkowa (z ang. *Minimal Residual Disease*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Niemożliwe do oceny (z ang. *Not Assessable*, *Not Evaluable*)
ND	Nie dotyczy
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*

NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. *Network Meta-Analysis*)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Harm*)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Treat*)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. *Odds Ratio*)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. *Overall Response Rate*)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. *Overall Survival*)
PALS	Szczytowe odkształcenie podłużne przedsionków (z ang. *Peak Atrial Longitudinal Strain*)
PCM	Szpiczak plazmocytowy, szpiczak mnogi (z ang. *Plasma Cell Myeloma*)
PD	Progresja choroby (z ang. *Progressive Disease*)
Pd	Pomalidomid (P) + deksametazon (d)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. *Progression-Free Survival*)
PI	Inhibitor proteasomu (z ang. *Proteasome Inhibitor*)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. *Partial Responce*)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)
PS	Przegląd systematyczny
PVd	Pomalidomid (P) + Bortezomib (V) + deksametazon (d)
QoL	Jakość życia (ang. *Quality of Life*)
QTc	Skorygowany odstęp QT (wzór Bazetta)
QUOROM	*Quality of Reporting of Meta-analyses*
RA	Prawy przedsionek serca (z ang. *Right Atrial*)
RB	Korzyść względna (z ang. *Relative Benefit*)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. *Randomized Controlled Trial*)
RD	Różnica ryzyka (z ang. *Risk Difference*)
Rd	Lenalidomid (R) + deksametazon (d)
RR	Ryzyko względne (z ang. *Relative Risk*)
rrMM	Nawracający oporny szpiczak plazmocytowy (z ang. *Relapsed Refractory Multiple Myeloma*)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
RV	Prawa komora serca (z ang. *Right Ventricular*)
RV LS	Odkształcenie podłużne prawej komory (z ang. *Right Ventricular Longitudinal Strain*)

RVSTDI	Prędkość skurczowa pierścienia trójdzielnego (z ang. *Right Ventricular Systolic Tricuspid Annulus Velocity*)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. *Serious Adverse Events*)
sCR	Rygorystyczna odpowiedź całkowita (z ang. *Stringent Complete Responce*)
SD	Odchylenie standardowe (z and. *Standard Deviation*)
SE	Błąd standardowy (z ang. *Standard Error*)
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. *Sustained Virologic Response*)
TAPSE	Wychylenie skurczowe blaszki pierścienia trójdzielnego (z ang. *Tricuspid Annulus Plain Systolic Excursion*)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. *Treatment-Related Adverse Events*)
TTE	Echokardiogram przezklatkowy
TTNT	Czas do kolejnej linii leczenia stosowanej po progresji choroby (z ang. *Time To Next Treatment*)
TTP	Czas do progresji choroby (z ang. *Time To Disease Progression*)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (z ang. *Time to Response*)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (z ang. *Very Good Partial Responce*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C
GHS	Ogólny status zdrowia (ang. *Global Health Status*)
NOS	Skala oceny badań kohortowych, ang. *Newcastle-Ottawa Scale*

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib), stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (schemat KdD) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.

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 (przeglądów systematycznych i meta-analiz).

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja** (**P**, z ang. *population*)**:** dorośli (≥ 18 lat); oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy; wcześniejsze protokoły (linie) leczenia: co najmniej 1, ale nie więcej niż 3; ECOG 0-2;
- **Interwencja** (**I**, z ang. *Intervention*): karfilzomib + deksametazon + daratumumab (schemat KdD) w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis (dopuszczano schemat dawkowania KdD zarejestrowany przez FDA: 20/70 mg/m^2 pc. 1× tydz., tj. zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego)
- **Komparatory** (**C**, z ang. *Comparison*):
  - karfilzomib + deksametazon (schemat Kd);
  - daratumumab + bortezomib + deksametazon (schemat DVd);
  - pomalidomid + bortezomib + deksametazon (schemat PVd);

Dodatkowo jako <u>możliwe komparatory</u> (obarczone pewnymi ograniczeniami w zakresie wskazań do zastosowania) należy rozważyć:

  - daratumumab + lenalidomid + deksametazon (schemat DRd);
  - karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd);
  - elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (schemat EloPd);
  - pomalidomid + deksametazon (schemat Pd);
  - dodatkowe komparatory (stosowane poza programem lekowym) w porównaniu pośrednim umożliwiające stworzenie sieci zależności (bortezomib + deksametazon [Vd] oraz lenalidomid + deksametazon [Rd]).

- **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)
- bezpieczeństwo

- **Rodzaj włączonych badań** (S, z ang. *Study*):
  - Karfilzomib – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, post-marketingowe lub rejestry chorych, w formie pełnotekstowej,
  - Karfilzomib – skorygowane porównania pośrednie vs zdefiniowane komparatory lub oceniające alternatywne uwzględnione schematy dawkowania KdD,
  - Porównanie pośrednie NMA (przy nieobecności skorygowanych porównań pośrednich) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej oraz skorygowane porównania pośrednie MAIC umożliwiające stworzenie wiarygodnej sieci zależności.

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. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz post marketingowych, które oceniały schemat KdD w populacji chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Włączono 3 przeglądy systematyczne, w tym 2 z metaanalizą: *Botta 2021* i *Mohyuddin 2021*, oraz 1 bez metaanalizy: *Arnall 2022*. Włączone opracowania wtórne potwierdziły prezentowane w raporcie wnioskowanie oraz trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby przyjęte kryteria włączenia.

KdD vs Kd – badanie z randomizacją *CANDOR*

Badanie *CANDOR* było dużą próbą kliniczną z randomizacją, wieloośrodkową, prowadzoną bez zaślepienia, której głównym celem była ocena przeżycia bez progresji choroby (PFS), natomiast kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS), ocena czasu do progresji [TTP] oraz czasu do kolejnej progresji lub zgonu, ocena odpowiedzi na leczenie (ORR – odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź oraz ocena poszczególnych kategorii odpowiedzi: rygorystyczna całkowita [sCR], całkowita [CR], bardzo dobra częściowa odpowiedź [VGPR], częściowa odpowiedź [PR]), czasu do uzyskania danej odpowiedzi [TTR] czy czasu jej trwania [DOR]), a także ocena jakości życia (HRQoL) oraz bezpieczeństwo. Wyniki badania *CANDOR* przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych, podstawowej *Dimopoulos 2020* prezentującej

wyniki głównej analizy, *Siegel 2021* – zawierającej wyniki oceny HRQoL oraz *Quach 2021*, *Landgren 2022* – publikujących wyniki dodatkowych analiz w podgrupach, a także *Usmani 2022* – z wynikami uaktualnionej analizy po 11 dodatkowych miesiącach obserwacji.

Do badania *CANDOR* włączano dorosłe osoby obojga płci chore na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego z chorobą mierzalną, którzy otrzymali przynajmniej 1 do 3 wcześniejszych linii leczenia, z odpowiedzią częściową lub lepszą na co najmniej jedną poprzednią linię leczenia i frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą > 40%. W wyniku randomizacji do badania *CANDOR* włączono 466 pacjentów – 312 do grupy KdD i 154 do grupy Kd. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami. Grupy różniły się tylko pod względem odsetka pacjentów z wcześniejszym przeszczepieniem komórek macierzystych (większy odsetek w grupie KdD niż Kd, 63% vs 49%) oraz odsetka pacjentów w starszym wieku, ≥ 75 lat (mniejszy odsetek w grupie KdD niż Kd, 9% vs 14%). Mediana wieku włączonej populacji wynosiła 64 lata. Około połowę pacjentów stanowiły osoby poniżej 65 roku życia, a mężczyźni stanowiły większą część badanej grupy.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W ramach głównej analizy mediana PFS nie została osiągnięta w grupie chorych otrzymujących KdD, natomiast w grupie kontrolnej Kd wyniosła 15,8 (95% CI: 12,1; NO) miesięcy. Ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie mniejsze w grupie KdD: HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,85), p = 0,0027. Półtoraroczne przeżycie wolne od progresji (wartość estymacji krzywej Kaplan-Meiera) wyniosło 62% (95% CI: 55,4%; 67,1%) w grupie KdD, natomiast w grupie kontrolnej 43% (95% CI: 32,4%; 52,8%).

W uaktualnionej ocenie potwierdzono i ugruntowano korzystny, istotny efekt terapii KdD, gdzie mediana PFS była wyższa w o ponad 12 miesięcy: 28,6 (95% CI: 22,7; NO) vs 15,2 (95% CI: 11,1; 19,9): HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,78), p < 0,0001.

Ogółem, w analizie podgrup obserwowano spójny kierunek efektu, zgodny z wynikiem analizy w łącznej populacji – ryzyko progresji choroby lub zgonu było mniejsze wśród pacjentów otrzymujących schemat KdD, a w większości podgrup różnice przekroczyły próg istotności statystycznej. Autorzy publikacji nie odnotowali istotnej interakcji podgrup z ocenianym efektem terapeutycznym.

W badaniu rozpatrywano również czas do progresji choroby (TTP) – w analizie przedstawionej w publikacji *Dimopoulos 2020* mediana nie została osiągnięta w grupie KdD, natomiast w grupie Kd wyniosła 17,5 (95% CI: 13,2; NO) miesięcy. W dłuższym okresie obserwacji (*Usmani 2022*) mediana TTP wciąż nie została osiągnięta w grupie KdD: NO (95% CI: 28,1; NO), natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 15,7 (95% CI: 12,0; 21,7) miesięcy – schemat KdD istotnie wydłużał czas do progresji choroby: HR = 0,50 (95% CI: 0,37; 0,67).

Przeżycie całkowite (OS). Zarówno w ramach analizy podstawowej (mediana okresu obserwacji 17,2 miesiąca w KdD i 17,1 w Kd, łącznie odnotowano 95 zgonów), jak i analizy w dłuższym okresie obserwacji mediana okresu obserwacji 27,8 miesiąca w KdD i 27,0 w Kd, łącznie odnotowano 140 zgonów), mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w żadnej z rozpatrywanych grup, dane więc nie były wystarczająco dojrzałe by wiarygodnie ocenić różnice w przeżyciu pacjentów otrzymujących oba

analizowane schematy. W *Dimopoulos 2020* autorzy przedstawili wynik HR dla porównania KdD vs Kd: 0,75 (95% CI: 0,49; 1,13) – wynik ten nie był istotny statystycznie (p = 01672). Osiemnastomiesięczne OS wyniosło 80% (95% CI: 74,6%; 84,2%) w grupie KdD oraz 74% (95% CI: 65,9%; 81,1%) w grupie kontrolnej (Kd).

Czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu. W *Usmani 2022* przeprowadzono także analizę *post hoc* estymowanego czasu od randomizacji do kolejnej progresji choroby lub zgonu (dPFS2), mediana ta nie została osiągnięta w grupie pacjentów otrzymujących schemat KdD, natomiast w grupie kontrolnej (Kd) wynosiła 33,2 (95% CI: 33,2; NO) miesięcy; różnice nie były istotne statystycznie: HR = 0,73 (95% CI: 0,53; 1,01).

Autorzy analizy oceniali również **czas do kolejnej linii leczenia** (bez uwzględnienia zdarzeń zgonu, TTNT). Mediana czasu do zastosowania kolejnej linii leczenia nie została osiągnięta w grupie pacjentów otrzymujących schemat KdD, natomiast w grupie kontrolnej (Kd) wynosiła 18,1 (95% CI: 13,6; 25,0) miesięcy. Zastosowanie schematu KdD w porównaniu ze schematem Kd istotnie zmniejszało ryzyko zastosowania kolejnej linii leczenia: HR = 0,47 (95% CI: 0,35; 0,63).

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR). Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskiwało istotnie więcej pacjentów otrzymujących schemat leczenia KdD, w porównaniu do Kd: 84,3% (95% CI: 79,8%; 88,1%) vs 74,7% (95% CI: 67,0%; 81,3%): OR = 1,9 (95% CI: 1,2; 3,1), p = 0,0080. Mediana czasu do uzyskania ORR była podobna w obu grupach, wynosząc 1,0 (IQR: 0,99; 1,09) oraz 1,0 (IQR: 0,99; 1,94) miesiąc. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi ogólnej nie została osiągnięta w grupie KdD, podczas gdy w grupie kontrolnej Kd wyniosła 16,6 (95% CI; 13,9; NO) miesięcy. Wynik oceny w dłuższym okresie obserwacji potwierdziły i wzmocniły te obserwacje – 84,3% (95% CI: 79,8%; 88,1%) vs 72,7% (95% CI: 65,0%; 79,6%): OR = 2,15 (95% CI: 1,3; 3,5).

Wyniki analiz w podgrupach były spójne z wynikami głównej analizy i nie odnotowano istotnych interakcji danej podgrupy z efektem terapeutycznym ocenianego leku.

Odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-). Pacjenci otrzymujący schemat KdD istotnie częściej uzyskiwali całkowitą odpowiedź bez obecności minimalnej choroby resztkowej niż chorzy leczeni schematem Kd: 13,8% vs 3,3%: RB = 4,24 (95% CI: 1,72; 10,50), p = 0,0018, NNT = 10 (95% CI: 7; 18). Istotne różnice stwierdzano również w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania CR MRD- po roku leczenia: pacjenci z grupy interwencji istotnie częściej uzyskiwali taki punkt końcowy w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej: 12,5% (95% CI: 9,0%; 16,7%) vs 1,3% (95% CI: 0,2%; 4,6%), a podany przez autorów badania iloraz szans wskazywał na ponad 11-krotne zwiększenie szansy wystąpienia takiej odpowiedzi: OR = 11,3 (95% CI: 2,7; 47,5), p < 0,0001. Pacjenci otrzymujący schemat KdD uzyskiwali również częściej status braku minimalnej choroby resztkowej (niezależnie od statusu odpowiedzi): 17,6% (95% CI: 13,6%; 22,3%) vs 3,9% (95% CI: 1,4%; 8,3%), OR = 5,8 (95% CI: 2,4; 14,0), p < 0,0001. Wyniki w podgrupach potwierdzały wnioskowanie w łącznej populacji i nie odnotowano istotnych interakcji podgrup z efektywnością leczenia KdD.

Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie. W podstawowej analizie istotnie większy odsetek pacjentów uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie w grupie KdD: 28,5% vs 10,4%, RB = 2,75 (95% CI: 1,67; 4,51), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 9). Również znamiennie większy odsetek pacjentów leczonych KdD

uzyskiwał bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą (69,2% vs 48,7%), RB = 1,42 (95% CI: 1,19; 1,70), p = 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 9). Z kolei brak zmian (choroba stabilna) lub progresja choroby była stwierdzana istotnie rzadziej u pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję (p = 0,0188 w porównaniu z kontrolą Kd).

W uaktualnionej analizie (dłuższy okres obserwacji, publikacja *Usmani 2022*) obserwowano podobne zależności: całkowita lub rygorystyczna całkowita odpowiedź na leczenie: 33% vs 13,0%, RB = 2,54 (95% CI: 1,64; 3,94), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 8); bardzo dobrą odpowiedź częściowa lub lepsza: 69,2% vs 47,4%, RB = 1,46 (95% CI: 1,22; 1,75), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 9).

Analizy w podgrupach były spójne z analizą w całej populacji i nie odnotowano istotnych interakcji pomiędzy podgrupami a efektywnością ocenianego leczenia.

Jakość życia - zmiana wyniku wskaźnika GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30. Zarówno w poszczególnych cyklach, jak również analizując ogólnie wypadkową zmianę wyniku wskaźnika GHS/QoL, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami – w szczególności, różnica zmiany wskaźnika GHS/QoL ogółem w grupie KdD względem grupy Kd wyniosła 0,06 (95% CI: -2,39; 2,50) i nie była istotna statystycznie. W żadnej z analizowanych podgrup nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku wskaźnika GHS/QoL, a obserwowane wyniki były zgodne z tymi odnotowanymi w całej analizowanej populacji.

Jakość życia - odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą. Klinicznie istotną poprawę jakości życia definiowano jako uzyskanie wzrost wskaźnika GHS/QoL o przynajmniej 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było znamiennie wyższe wśród chorych leczonych schematem KdD w porównaniu do Kd: 55,2% vs 43,9%, OR = 1,65 (95% CI: 1,10; 2,45). Znamienny wynik potwierdzono również we własnych obliczeniach: RB = 1,28 (95% CI: 1,02; 1,61), p = 0,301, NNT = 9 (95% CI: 5; 55), p = 0,0211.

Bezpieczeństwo

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych. W ramach podstawowej analizy odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, a także ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu schematu KdD w porównaniu do schematu Kd, choć zaznaczyć należy, że w obu przypadkach wynik zbliżał się do progu istotności statystycznej: RR = 1,03 (95% CI: 1,00; 1,07), p = 0,0484, NNH = 31 (95% CI: 16; 1463) dla ryzyka wystąpienia jakichkolwiek AEs oraz RR = 1,23 (95% CI: 1,01; 1,50), p = 0,0431, NNH = 10 (95% CI: 5; 130) dla ryzyka wystąpienia SAEs. W ramach oceny pozostałych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w tym w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym, ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych czy też ryzyka zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

W dłuższym o 11 miesięcy okresie obserwacji (*Usmani 2022*) stwierdzono istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem: RR = 1,03 (95%CI: 1,00; 1,06); p = 0,0488; NNH = 34 (95%CI: 18; 1809), ryzyka wystąpienia ciężkich AEs: RR = 1,27 (95%CI: 1,06; 1,52); p = 0,0101; NNH = 8 (95%CI: 5; 27) oraz zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia lub wyższym: RR = 1,15 (95%CI: 1,04; 1,27); p = 0,0066; NNH = 9 (95%CI: 6; 30). W przypadku pozostałych rozpatrywanych kategorii zdarzeń

niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi grupami. Wśród obserwowanych zgonów, 5 zostało uznanych za związane z leczeniem (wszystkie w grupie KdD, 1,6%), ale nie stwierdzono różnic wobec grupy kontrolnej w ryzyku wystąpienia takich zgonów (p = 0,2483).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane. W kategorii hematologicznych zdarzeń niepożądanych rozpatrywano ryzyko wystąpienia trombocytopenii, niedokrwistości, neutropenii oraz limfopenii – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia tych zdarzeń, zarówno ogółem jak i w przynajmniej 3 stopniu nasilenia. W dłuższym okresie obserwacji wyniki oceny bezpieczeństwa były podobne.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane. W większości przypadków, raportowane zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością, zarówno w ocenie zdarzeń bez względu na stopień nasilenia, jak również w stopniu nasilenia przynajmniej 3. Jedynie w przypadku biegunki rozpatrywanej bez względu na stopień nasilenia odnotowano istotne zwiększenie ryzyka jej wystąpienia po zastosowaniu interwencji KdD w porównaniu ze schematem Kd: RR = 2,19 (95% CI: 1,44; 3,33), p = 0,0003, NNH = 6 (95% CI: 5; 11). W dłuższym okresie obserwacji wyniki oceny bezpieczeństwa były podobne.

Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania. Wśród zdarzeń analizowanych bez względu na stopień nasilenia, zakażenia górnych dróg oddechowych występowały istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących schemat leczenia KdD, w porównaniu z grupą chorych otrzymujących schemat Kd: RR = 1,33 (95% CI: 1,14; 1,56), p = 0,0004, NNH = 6 (95% CI: 4; 12). Również neuropatia obwodowa występowała istotnie częściej wśród pacjentów leczonych schematem KdD: 2,03 (95% CI: 1,14; 3,60), p = 0,0161, NNT = 12 (95% CI: 7; 39). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych bez względu na stopień nasilenia obserwowano podobne ryzyko ich wystąpienia w analizowanych grupach.

W większości przypadków, zdarzenia niepożądane w 3 lub wyższym stopniu nasilenia występowały z podobną częstością wśród pacjentów otrzymujących oba testowane schematy – wyjątek stwierdzono jednak w przypadku ryzyka wystąpienia zakażenia dróg oddechowych, które stwierdzano istotnie częściej u chorych otrzymujących schemat leczenia KdD: RR = 1,84 (95% CI: 1,23; 2,77), p = 0,0033, NNH = 8 (95% CI: 5; 19). W dłuższym okresie obserwacji wyniki oceny bezpieczeństwa były podobne.

KdD vs DVd oraz PVd –analizy pośrednie korygowane charaktery-stykami wyjściowymi MAIC

Z uwagi na brak badań porównujących bezpośrednio schemat KdD z DVd oraz PVd, będącymi komparatorami wyróżnionymi w ramach prowadzonej analizy klinicznej, konieczne było wykonanie porównania pośredniego dla ocenianych interwencji. Ponieważ odnaleziono porównania pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (ang. *Matching Adjusted Indirect Comparison*) KdD w porównaniu do schematów DVd oraz PVd (publikacja *Weisel 2022* oraz doniesienie konferencyjne *Chari 2021,* [redacted]) pozwalające na ominięcie części ograniczeń związanych z heterogenicznością populacji i metodyki badań, uznano je za bardziej wiarygodne i odstąpiono od wykonywania metaanalizy sieciowej.

W celu dopasowania analizowanych kohort, użyto szczegółowych danych odnośnie

charakterystyk wyjściowych badania *CANDOR*, aby utworzyć grupę pacjentów otrzymującą schemat KdD, która byłaby najbardziej zbliżona do grup pacjentów otrzymujących schemat DVd w badaniu *CASTOR*, oraz grupę pacjentów otrzymujących KdD, która byłaby najbardziej zbliżona do grupy pacjentów otrzymujących PVd w badaniu *OPTIMISMM*. Po dopasowaniu kohorty KdD do kohorty z leczeniem kontrolnym, przeprowadzono analizę PFS na podstawie indywidualnych danych pacjentów.

Skuteczność kliniczna

[redacted]

Bezpieczeństwo

W ramach analizy MAIC informacje o bezpieczeństwie przedstawiono jedynie dla schematów KdD oraz DVd, ale nie obliczano efektu pomiędzy tymi grupami, a jedynie zestawiono odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi po dopasowaniu analizowanych kohort.

Po dopasowaniu, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu nasilenia 3 lub 4 w grupie KdD w porównaniu z DVd były trombocytopenia (23,0% vs 46,1%), niedokrwistość (18,0% vs 15,6%), neutropenia (15,1% vs 13,6%) oraz zapalenie płuc (15,7% vs 10,3%). Autorzy zaznaczyli, że neuropatia obwodowa (nie raportowana w tabeli) występowała co prawda częściej w grupie DVd (0,6% vs 4,5%), zdarzenia sercowo-naczyniowe jak np. przypadki nadciśnienia tętniczego występowały częściej w grupie KdD (16,0% vs 6,6%).

Schemat KdD – badania bez randomizacji (*Chari 2019)*

EQUULEUS to prospektywne, otwarte, wielooośrodkowe, wieloramienne badanie fazy Ib, w którym przeprowadzano ocenę daratumumabu w połączeniu z rożnymi schematami leczenia u pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytowego. W badaniu analizowano bezpieczeństwo stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem oraz wstępną ocenę skuteczności tego schematu leczenia (publikacja: *Chari 2019, w której 2019* przedstawiono wyniki leczenia z ramienia KdD). Do badania *EQUULEUS* włączono 85 pacjentów, wyróżniono również podgrupę pacjentów opornych na lenalidomid, która liczyła 51 chorych. Mediana wieku wyniosła 66 lat. Prawie wszyscy pacjenci charakteryzowali się bardzo dobrym statusem sprawności, ocenionym na 0 lub 1 wg skali ECOG (92%). Mediana liczby wcześniejszych linii terapii wyniosła 2 (zakres: 1-4). Ocenianą interwencją w badaniu *EQUULEUS* stanowił karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD70). Taki schemat dawkowania (KdD70) nie jest obecny w aktualnym ChPL dla leku Kyprolis (*ChPL Kyprolis 2022*), natomiast został dopuszczony przez FDA (*FDA 2020*). Podobny, alternatywny schemat podawania karfilzomibu jest już obecny w aktualnym programie lekowym w przypadku schematu Kd oraz występuje w proponowanym programie lekowym (KdD70).

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji KdD stanowiła w badaniu *EQUULEUS* pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast ocena skuteczności klinicznej – analizę eksploracyjną.

Bezpieczeństwo

Ogółem w trakcie okresu obserwacji zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs) stwierdzono u wszystkich 85 pacjentów, spośród których najczęstszym TEAEs była małopłytkowość występująca u 57 (67%) chorych. Najczęstszymi niehematologicznymi TEAEs były nudności (41%), zakażenie górnych dróg oddechowych (41%), astenia (40%) i wymioty (40%). TEAEs stopnia 3 i 4 raportowano u 65 (77%) pacjentów. Najczęstszymi TEAEs stopnia 3/4 były: małopłytkowość (31%), limfopenia (24%), niedokrwistość (21%), neutropenia (21%), nadciśnienie (18%) i astenia (12%).

Reakcje związane z wlewem (IRR) wystąpiły u 6 (60%) z 10 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczy wlew pierwszej dawki daratumumabu i u 32 (43%) z 75 pacjentów, którzy otrzymali podzielony wlew pierwszej dawki. Zdecydowana większość IRR wystąpiła podczas pierwszego wlewu. IRR występujące u > 1 pacjenta podczas wszystkich infuzji w podgrupie otrzymującej podzieloną pierwszą dawkę to: alergiczny nieżyt nosa i wymioty (po 6 pacjentów, 8%), podrażnienie gardła, duszność, nudności, gorączka i zaczerwienienie (po 3 pacjentów, 4%) oraz kaszel, zatkanie nosa, dreszcze, nadciśnienie i uderzenia gorąca (po 2 pacjentów, 3%). W przypadku pacjentów otrzymujących niepodzieloną pierwszą dawkę, IRR występujące u > 1 pacjenta podczas wszystkich wlewów obejmowały nudności (4 pacjentów, 40%) oraz wymioty i nadciśnienie (po 2 pacjentów, 20%).

Skuteczność kliniczna

W momencie odcięcia danych (29.06.2018 r.) mediana obserwacji wyniosła 16,6 (zakres: 0,5-27,4) miesiąca ogółem i 16,4 (zakres: 0,5-27,2) miesiąca dla kohorty opornej na lenalidomid. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 84% u wszystkich leczonych pacjentów, przy czym 33% osiągnęło najlepszą odpowiedź (CR) lub lepszą, a 71% osiągnęło bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) lub

lepszą. Dla podgrupy opornej na lenalidomid częstość ORR wyniosła 79%; 29% pacjentów osiągnęło odpowiedź CR lub lepszą, a 69% pacjentów osiągnęło odpowiedź VGPR lub lepszą. Pacjenci z cechami wysokiego ryzyka cytogenetycznego uzyskali ORR na poziomie 69% w porównaniu z ORR równym 90% dla pacjentów ze standardowym ryzykiem.

W całej populacji pacjentów mediana PFS nie została osiągnięta, a 12- i 18-miesięczne PFS wyniosło odpowiednio 74% i 66%. W kohorcie opornej na lenalidomid mediana PFS wyniosła 25,7 (95% CI: 12,0; nie osiągnięto) miesięcy, a 12-miesięczne PFS wyniosło 65%, a 18-miesięczny PFS 56%.

Mediana OS nie została osiągnięta w całej populacji ani w żadnej wyróżnionej podgrupie chorych. Dwunastomiesięczne OS w całej analizowanej wyniosło 82%, u chorych opornych na bortezomib 76%, a w populacji pacjentów opornych na lenalidomid i opornych na PI/IMiD – 75%. U pacjentów sklasyfikowanych na początku badania jako osoby o wysokim ryzyku cytogenetycznym 12-miesięczne OS wyniosło 69% (4 zdarzenia); zaś 12-miesięczne OS u pacjentów o standardowym ryzyku cytogenetycznym wyniosło 88% (9 zdarzeń).

Poszerzona ocena bezpieczeństwa – badania bez randomizacji (*Terpos 2021*)

Badanie *Terpos 2021* to prospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające schemat leczenia karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) oraz karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM). W badaniu analizowano wpływ leczenia daratumumabem na toksyczność sercowo-naczyniową związaną ze stosowaniem karfilzomibu. Oceniano różnice w zmianach markerów echokardiograficznych po leczeniu, w porównaniu z oceną wyjściową. W badaniu wykonano szeroką analizę bezpieczeństwa, nie wykonano oceny skuteczności. Mediana okresu obserwacji wyniosła 10 miesięcy. Do próby włączono 25 pacjentów, 14 w grupie KdD i 11 w grupie Kd.

Bezpieczeństwo

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami KdD i Kd w frakcji wyrzutowej lewej komory (p = 0,033) oraz globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory (p = 0,003) wskazujące na korzyść ze stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) w porównaniu do karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd), co sugeruje mniejszą toksyczność kardiologiczną leczenia schematem KdD.

Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (CVAEs) związane z przyjmowaniem karfilzomibu obserwowano w obu grupach, natomiast więcej takich zdarzeń wystąpiło w grupie Kd (u 5 z 11 pacjentów, 45%), w porównaniu z grupą KdD (4 z 14 pacjentów, 28,6%). W grupie Kd odnotowano 2 zdarzenia niewydolności serca i 3 zdarzenia nadciśnienia tętniczego stopnia 3, natomiast w grupie KdD obserwowano 2 zdarzenia ostrych zespołów wieńcowych, 1 zdarzenie niewydolności serca i 2 zdarzenia nadciśnienia tętniczego stopnia 3. U jednego pacjenta z grupy KdD wystąpiły dwa zdarzenia, ostrych zespołów wieńcowych i nadciśnienia tętniczego, oba stopnia 3.

Ocena równoważności schematu KdD56 i KdD70 (*Leleu 2021*)

W badaniu *CANDOR* stosowano schemat podawania karfilzomibu dożylnie 2 razy w tygodniu

w dawce 56 mg/m^2 pc. (dawka początkowa 20 mg/m^2 pc.) z deksametazonem i daratumumabem, nazywany skrótowo KdD56 (20/56 mg/m^2 pc. 2× tydz. BIW). Jest on zalecany do stosowania w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kyprolis. Jednak w programie lekowym zaproponowano inny schemat, zarejestrowany przez FDA – schemat nazywany skrótowo KdD70 (20/70 mg/m^2 pc. 2× tydz. QW). Podobny, alternatywny schemat podawania karfilzomibu jest już obecny w aktualnym programie lekowym w przypadku schematu Kd. Schemat KdD70 stosowany był w jednoramiennym badaniu *EQUULEUS*. Można oczekiwać, że schemat KdD70 umożliwiający podawanie karfilzomibu raz w tygodniu umożliwi pacjentom dostęp do dogodniejszej opcji leczenia (wlewy raz w tygodniu zamiast 2 razy w tygodniu) i w związku z tym spowoduje lepsze stosowanie się do zaleceń (*adherence*). Aktualnie jednak brak jest opublikowanych badań klinicznych z randomizacją przedstawiających bezpośrednie porównanie tych dwóch schematów leczenia – KdD56 vs KdD70.

Celem oceny równoważności tych dwóch schematów leczenia KdD w publikacji *Leleu 2021* przeprowadzono ich porównanie na podstawie danych z badań *CANDOR* i *EQUULEUS* przy użyciu modelu analizy uwzględniającej dopasowanie, wykorzystując metodę IPTW (z ang. *inverse probability of treatment weighting*). Metaanaliza miała na celu ocenę podobieństwa (*similarity*) pomiędzy dwoma schematami KdD z dwóch badań: KdD i KdD70, w zakresie oceny punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa. Dane dotyczące oceny skuteczności analizowano zarówno bez uwzględnienia czynników dopasowania (*unadjusted*) oraz z uwzględnieniem czynników dopasowania (*propensity score adjustment*).

Skuteczność kliniczna

W analizie bez dopasowania, w okresie obserwacji o medianie 16,8 miesięcy dla grupy KdD mediana PFS nie została osiągnięta (95% CI: 18,4; nie osiągnięto), podczas gdy dla kohorty KdD70 mediana PFS wyniosła 25,8 miesięcy (95% CI: 19,4; nie osiągnięto) dla okresu obserwacji o medianie 23,5 miesięcy. W okresie 12 miesięcy odsetek pacjentów bez zdarzeń PFS (*event-free*) wyniósł 64,9% (95% CI: 57,3%; 71,4%) dla grupy KdD 20/56 i 75,2% (95% CI: 64,2%; 83,2%) dla KdD 20/70. Odpowiedź na leczenie (ORR) wystąpiła z częstością 83,2% (95% CI: 77,1%; 88,3%) w grupie KdD 20/56 i 81,2% (95% CI: 71,2%; 88,8%) dla KdD 20/70.

Analiza uwzględniająca dopasowanie (metoda IPTW) wykazała podobną skuteczność schematu zawierającego leczenie karfilzomibem dwa razy w tygodniu (KdD) co raz w tygodniu (KdD70), zarówno dla oceny PFS jak i ORR. Mediana PFS w grupie KdD nie została osiągnięta (95% CI: 12,0; nie osiągnięto), a w kohorcie KdD70 wyniosła 25,8 (95% CI: 19,4; nie osiągnięto); HR dla porównania KdD70 vs KdD wyniósł 0,80 (95% CI: 0,49; 1,32). Dla oceny odpowiedzi na leczenie częstość ORR wyniosła odpowiednio 79,6% i 81,2%, a oszacowany OR równy był 1,11 (95% CI: 0,50; 2,45).

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa wykonano bez dopasowywania – dane zestawiono tabelarycznie. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u 100% pacjentów w obu grupach. Częstość TEAEs o nasileniu ≥3 stopnia była podobna w grupach KdD i KdD70 (odpowiednio 84,3% i 82,4%), podczas gdy SAEs (odpowiednio 58,9% i 48,2%) i AEs prowadzące do zgonu (odpowiednio 10,8% i 3,5%) były częstsze w grupie KdD. W grupie KdD spośród 20 zgonów

będących wynikiem zdarzeń niepożądanych, 10 było spowodowanych zakażeniami (pięć w wyniku wstrząsu septycznego, cztery – zapalenia płuc, jeden – zakażenie dróg oddechowych), podczas gdy w kohorcie KdD70 na 3 zgony z powodu AEs, dwa były spowodowane ogólnym zdrowiem fizycznym i jeden z powodu niewydolności wielonarządowej. Odsetek pacjentów z AEs skutkującymi zakończeniem leczenia karfilzomibem (21,1% w KdD i 18,8% w KdD70) i daratumumabem (odpowiednio 8,1% i 8,2%) był porównywalny dla obu grup. W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) o nasileniu ≥ 3 stopnia, częstość w grupach KdD i KdD70 wyniosła odpowiednio 1,1% i 2,4% dla zawału serca, 0,5% i 3,5% dla ostrej niewydolności nerek, 18,4% i 20,0% dla nadciśnienia tętniczego oraz 2,7& i 0,0% dla zakażenia dróg oddechowych. W przypadku kategorii zakażenia/zarażenia pasożytnicze ≥ 3 stopnia, częstość była większa w grupie KdD niż KdD70, odpowiednio 36,8% vs 21,2%.

Wniosek

Przeprowadzone porównanie wykazało podobną skuteczność i bezpieczeństwo obydwu schematów dawkowania karfilzomibu – KdD i KdD70, co zostało potwierdzone analizami wrażliwości.

Wnioski

Szpiczak plazmocytowy wciąż pozostaje u większości chorych nowotworem nieuleczalnym, a odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów mogą być nowe skojarzania innowacyjnych leków, dzięki którym można uzyskać silne i trwałe odpowiedzi na leczenie. Jednym z takich skojarzeń jest schemat KdD, obejmujące połączenie inhibitora proteasomów z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38.

Schemat KdD w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego istotnie zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu do schematu Kd w dużym, wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją bezpośrednio porównującym te schematy. Terapia KdD wiązała się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a istnieją nawet obserwacje świadczące o zmniejszeniu kardiotoksyczności karfilzomibu po wprowadzeniu do schematu daratumumabu. Analizy pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC pozwoliły na porównanie schematu KdD ze schematami DVd oraz PVd, w obu przypadkach zastosowanie schematu KdD wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu pacjenta. Dostępne obecnie wyniki nie pozwalają jednak na wiarygodną końcową ocenę przeżycia całkowitego, z uwagi na wciąż niedojrzałe wyniki dla KdD (brak osiągniętych median przeżycia).

Wprowadzenie wnioskowanego schematu do programu leczenia umożliwi dostęp do skutecznej terapii dla chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. Pozwoli to wydłużyć czas przeżycia bez progresji tych pacjentów, odsuwając w czasie konieczność stosowania leczenia paliatywnego po wyczerpaniu już wszystkich poprzednich opcji terapeutycznych.

ANALIZA KLINICZNA

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib), stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (schemat KdD) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.

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 ([redacted]) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza ([redacted]) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 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*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 14 lutego 2023 r.:

- Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH): 2009-2022;
- Congress of the European Hematology Association (EHA): 2011-2022;
- Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO): 2013-2022;
- International Myeloma Workshop (IMW): 2011-2022;
- Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO): 2009-2022.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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. Deskryptory 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), a także skorygowane porównania pośrednie (MAIC). Strategia umożliwiała także ocenę możliwości wykonania porównania pośredniego ze zdefiniowanymi komparatorami w ramach metaanalizy sieciowej (w tym wypadku zastosowano dodatkowy filtr na badania RCT dla komparatorów). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie 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]
2	dexamethasone[all] OR dexamethasone[mh]
3	daratumumab[nm] OR daratumumab[all]
4	#1 AND #2 AND #3
5	relapsed[all] OR refractory[all] OR pretreated[all]
6	"multiple myeloma"[all] OR "multiple myeloma"[mh]
7	#4 AND #5 AND #6
8	bortezomib[mh] OR bortezomib[all]
9	pomalidomide[nm] OR pomalidomide[all]
10	#3 AND #8 AND #2
11	#10 AND #5 AND #6
12	#9 AND #8 AND #2
13	#12 AND #5 AND #6
14	#1 AND #2
15	#14 AND #5 AND #6
16	#9 AND #2
17	#16 AND #5 AND #6
18	bortezomib
19	elotuzumab
20	#3 AND #18 AND #2
21	#20 AND #5 AND #6
22	#1 AND #18 AND #2
23	#22 AND #5 AND #6
24	#19 AND #9 AND #2
25	#24 AND #5 AND #6
26	#11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #21 OR #23 OR #25
27	randomized controlled trial[pt]
28	random allocation[mh]
29	random*[tiab]

Nr	Kwerendy
30	controlled[tiab]
31	#27 OR #28 OR #29 OR #30
32	#26 AND #31
33	#7 OR #32

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

Nr	Kwerendy
1	('carfilzomib'/exp OR carfilzomib) AND [embase]/lim
2	(dexamethasone OR 'dexamethasone'/exp) AND [embase]/lim
3	(daratumumab OR 'daratumumab'/exp) AND [embase]/lim
4	#1 AND #2 AND #3
5	(relapsed OR refractory OR pretreated) AND [embase]/lim
6	('multiple myeloma' OR 'multiple myeloma'/dm) AND [embase]/lim
7	#4 AND #5 AND #6
8	(bortezomib OR 'bortezomib'/exp) AND [embase]/lim
9	(pomalidomide OR 'pomalidomide'/exp) AND [embase]/lim
10	#2 AND #3 AND #8
11	#5 AND #6 AND #10
12	#2 AND #8 AND #9
13	#5 AND #6 AND #12
14	#1 AND #2
15	#5 AND #6 AND #14
16	#2 AND #9
17	#5 AND #6 AND #16
18	('bortezomib'/exp OR bortezomib) AND [embase]/lim
19	('elotuzumab'/exp OR elotuzumab) AND [embase]/lim
20	#2 AND #3 AND #18
21	#5 AND #6 AND #20
22	#1 AND #2 AND #8
23	#5 AND #6 AND #22
24	#2 AND #9 AND #19
25	#5 AND #6 AND #24
26	#11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #21 OR #23 OR #25
27	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
28	randomization:de AND [embase]/lim
29	random*:ab,ti AND [embase]/lim
30	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
31	#27 OR #28 OR #29 OR #30
32	#26 AND #31
33	#7 OR #32

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

Nr	Kwerendy
1	carfilzomib
2	dexamethasone OR [mh "dexamethasone"]
3	daratumumab
4	#1 AND #2 AND #3
5	relapsed OR refractory OR pretreated
6	"multiple myeloma" OR [mh "multiple myeloma"]
7	#4 AND #5 AND #6
8	bortezomib OR [mh "bortezomib"]
9	pomalidomide
10	#3 AND #8 AND #2
11	#10 AND #5 AND #6
12	#9 AND #8 AND #2
13	#12 AND #5 AND #6
14	#1 AND #2
15	#14 AND #5 AND #6
16	#9 AND #2
17	#16 AND #5 AND #6
18	bortezomib OR [mh "bortezomib"]
19	elotuzumab
20	3 AND #18 AND #2
21	#20 AND #5 AND #6
22	#1 AND #18 AND #2
23	#22 AND #5 AND #6
24	#19 AND #9 AND #2
25	#24 AND #5 AND #6

Nr	Kwerendy
26	#11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #21 OR #23 OR #25
27	#11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #21 OR #23 OR #25 in Trials
28	#4 OR #27

Wyszukiwanie przeprowadzono do 14 lutego 2023 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Kyprolis KdD 2023*). 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. *Population*)	• dorośli (≥ 18 lat) • oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowego • wcześniejsze protokoły (linie) leczenia: co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 • ECOG 0-2	• dzieci i młodzież (< 18 lat) • chorzy uprzednio nieleczeni (nowo rozpoznany szpiczaki plazmocytowy) • LVEF < 40% (dotyczy karfilzomibu) • ECOG > 2 • przeciwwskazania do stosowania leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego lub nadwrażliwość na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku (będącego składową wybranego schematu leczenia)
Interwencja (**I.** z ang. *Intervention*)	• karfilzomib + deksametazon + daratumumab (schemat KdD) w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis (dopuszczano schemat dawkowania KdD zarejestrowany przez FDA: 20/70 mg/m^2 pc. 1× tydz., tj. zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego)	• inne schematy skojarzone z udziałem karfilzomibu
Komparatory (**C.** z ang. *Comparison*)	• karfilzomib + deksametazon (schemat Kd) • daratumumab + bortezomib + deksametazon (schemat DVd) • pomalidomid + bortezomib + deksametazon (schemat PVd) Dodatkowe, możliwe do rozważenia komparatory: • daratumumab + lenalidomid + deksametazon (schemat DRd) • karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd)	• komparatory inne niż wskazane (dopuszczano uwzględnianie w schematach placebo celem zaślepienia interwencji w drugim ramieniu)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (schemat EloPd) • pomalidomid + deksametazon (schemat Pd) • dodatkowe komparatory (stosowane poza programem lekowym) w porównaniu pośrednim umożliwiające stworzenie sieci zależności (bortezomib + deksametazon [Vd] oraz lenalidomid + deksametazon [Rd])	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. *Outcomes***)**	• 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	• Ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. *Study design***)**	• Karfilzomib- badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, w formie pełnotekstowej, • Karfilzomib – skorygowane porównania pośrednie vs zdefiniowane komparatory lub oceniające alternatywne uwzględnione schematy dawkowania KdD, • Porównanie pośrednie NMA (przy nieobecności skorygowanych porównań pośrednich) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej oraz skorygowane porównania pośrednie MAIC umożliwiające stworzenie wiarygodnej sieci zależności.	• Badania na zwierzętach, badania *in vitro*, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej (nie dotyczy skorygowanych porównań pośrednich)

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

2.1.4 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.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania schematu KdD w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w porównaniu z komparatorami zdefiniowanymi w kryteriach PICOS (w postaci porównania bezpośredniego lub w postaci porównań pośrednich, w tym metaanalizy sieciowej), pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

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*).

2.2 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 post marketingowych, które oceniały schemat KdD w populacji chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy ([redacted]) 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 ([redacted]).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy ([redacted]), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby ([redacted]) 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 6.3 (*Sterne 2019, Higgins 2022*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 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).

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 14 lutego 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 194 w Pubmed, 1309 w Embase oraz 950 w Cochrane (łącznie 2453, w tym 645 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 275 opracowań wtórnych, spośród których 25 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych, w których zaprezentowano informacje na temat porównania karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (schemat KdD) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego w porównaniu z komparatorami zdefiniowanymi w kryteriach PICOS (w postaci porównania bezpośredniego lub w postaci porównań pośrednich, w tym metaanalizy sieciowej). W przypadku, gdy autorzy włączonych opracowań wtórnych z metaanalizą sieciową prezentowali wyniki badań pierwotnych, nie były one zamieszczane w tabeli z charakterystyką przeglądów systematycznych – przedstawiano tylko wyniki porównania pośredniego karfilzomib + deksametazon + daratumumab (KdD) vs komparatory.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: *Botta 2021* oraz *Mohyuddin 2021*. Ponadto zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy: *Arnall 2022*. 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 tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
Arnall 2022	–	–	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

Tabela 6. 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
Botta 2021	–	–	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
Mohyuddin 2021	–	+/–	–	+	+	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych, otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

W przeglądzie systematycznym *Arnall 2022* przedstawiono ogólne informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytowego (MM). Spośród 26 badań włączonych do tego przeglądu jedynie 3 dotyczyły schematów leczenia rozważanych w raporcie: *CANDOR*, *CASTOR* i *POLLUX*. W tym opracowaniu wtórnym nie przeprowadzano metaanalizy włączonych badań, prezentując osobno dane z poszczególnych prób klinicznych. Ogółem, stwierdzono, że daratumumab w monoterapii jak i w ramach różnych skojarzeń (KdD, DVd, DRd) poprawiała wyniki leczenia skutkując wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź oraz wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji wśród chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.

W przeglądzie systematycznym *Botta 2021* wykonano metaanalizę sieciową porównującą skuteczność siedmiu różnych schematów leczenia (bortezomib-deksametazon, Vd; daratumumab-Vd, DVd; karfilzomib-deksametazon, Kd; daratumumab-Kd, KdD; pomalidomid-Vd, PVd; izatuksymab-Kd, IKd; selineksor-VD, SVd) u pacjentów leczonych lenalidomidem lub opornych na lenalidomid. Wyniki potwierdziły wysoką skuteczność KdD w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, leczonych wcześniej lenalidomidem lub pacjentów z opornością na ten lek. Jednocześnie autorzy zwrócili uwagę na okres obserwacji przeżycia wolnego od progresji, którego mediana wyniosła 9 miesięcy oraz potrzebę prowadzania dalszych randomizowanych badań klinicznych.

W ramach przeglądu systematycznego *Mohyuddin 2021* poszukiwano danych z badań RCT na temat skuteczności leczenia w populacji chorych na szpiczaka plazmocytowego, u których wykształciła się oporność na lenalidomid. Wykonano również metaanalizę danych porównując schematy leczenia: KdD (karfilzomib + deksametazon + daratumumab), DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon), PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon) oraz Kd (karfilzomib + deksametazon) do schematu Vd (bortezomib + deksametazon). Wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii KdD (HR = 0,38 [95% CI: 0,21; 0,69]), DVd (HR = 0,36 [95% CI: 0,21; 0,63]) oraz PVd (HR = 0,65 [95% CI: 0,50; 0,84]) względem Vd. Zaznaczono, że schematy zawierające przeciwciała monoklonalne (mAb) miały

niższe wartości HR i wyższy poziom istotności niż schematy bez przeciwciał. Na podstawie tych danych, autorzy stwierdzili, że trzyskładnikowe schematy leczenia zawierające przeciwciała monoklonalne są najbardziej skuteczne w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Dodatkowo autorzy zaznaczyli, że konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań RCT, aby lepiej określić najlepszą formę opieki nad pacjentami.

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

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (schemat KdD) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Arnall 2022 Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytowego (MM), zarówno w nowo zdiagnozowanej, jak i nawrotowej postaci choroby. Konflikt interesów: podano informacje o potencjalnym konflikcie interesów. Źródło finansowania: przegląd nie był finansowany ze źródeł zewnętrznych.	Przegląd systematyczny Przeszukane bazy danych: PubMed (od 1996 r. do października 2021 r.). Dodatkowo przeszukiwano abstrakty z konferencji: *American Society of Clinical Oncology*, *American Society of Hematology*, *European Society of Medical Oncology*. Podano słowa kluczowe. Nie podano szczegółowych kwerend. Wyszukiwano tylko publikacje w języku angielskim. Oceniana populacja: chorzy z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujący się do przeszczepu oraz pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym Oceniania interwencja: daratumumab w różnych schematach: KdD, Kd, DVd, Vd Punkty końcowe: PFS, ORR, VGPR, MRD Rodzaj badań: badania kliniczne, retrospektywne, obserwacyjne, badania rzeczywistej praktyki klinicznej AMSTAR 2: Krytycznie niska wiarygodność	W przeglądzie uwzględniono 26 badań w tym 12 dotyczących pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM). Spośród nich jedno porównywało schemat leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) ze schematem karfilzomib + deksametazon (Kd) (*CANDOR*), a kolejne schemat leczenia daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) w porównaniu do terapii bortezomibem z deksametazonem (Vd) (*CASTOR*) oraz schemat leczenia daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd) w porównaniu do terapii lenalidomidem z deksametazonem (Rd) (*POLLUX*).	**Badanie *CANDOR* (KdD vs Kd):** Mediana PFS (mies.): NO vs 12,1 ORR: 84% vs 75% ≥VGPR: 69% vs 49% MRD–: 18% vs 4% Reakcje związane z wlewem: 18% Neutropenia ≥ 3 stopnia: 9% vs 6% Zakażenia ≥ 3 stopnia: gorączka (12,3% vs 8,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (2,6% vs 1%), zakażenie wirusowe (6% vs 2%) Inne AEs ≥ 3 stopnia: SAEs (56,2% vs 45,8%), niewydolność serca ≥ 3 stopnia (3,9% vs 8,5%), trombocytopenia, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, biegunka **Badanie *CASTOR* (DVd vs Vd):** Mediana PFS (mies.): 16,7 vs 7,1 ORR: 83,8% vs 63,2% ≥VGPR: 62,1% vs 29,1% MRD–: 11,6% vs 2,4% Reakcje związane z wlewem: 45,3% Neutropenia ≥3 stopnia: 12,8% vs 4,2% Zakażenia ≥3 stopnia: gorączka (8,2% vs 9,7%)	Analizowane w PS schematy leczenia skutkowały poprawą wyników leczenia takich jak częstość ORR i wydłużenie PFS u chorych na rrMM. Połączenie daratumumabu z inhibitorami proteasomów I i II generacji oraz lekami immunomodulującymi jest ważnym elementem w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytowego już w pierwszym nawrocie choroby.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			Inne AEs ≥ 3 stopnia: trombocytopenia (45,3% vs 32,9%), niedokrwistość (14,4% vs 16,0%), neuropatia (4,5% vs 6,8%) **Badanie *POLLUX* (DRd vs Rd):** Mediana PFS (mies.): 44,5 vs 17,5 ORR: 92,9% vs 76,4% ≥VGPR: 75,8% vs 44,2% MRD–: 30,4% vs 5,3% Reakcje związane z wlewem: 47,7% Neutropenia ≥3 stopnia: 51,9% vs 37,0% Zakażenia ≥3 stopnia: zapalenie płuc (7,8% vs 8,2%) Inne AEs ≥ 3 stopnia: niedokrwistość (15,5% vs 21,4%), trombocytopenia (13,8% vs 15,7%), biegunka (7,1% vs 3,2%), zmęczenie (6,4% vs 3,2%)	
Botta 2021 Celem przeglądu było porównanie skuteczności różnych schematów leczenia u chorych na rrMM leczonych wcześniej lenalidomidem lub opornych na lenalidomid, celem dostarczenia dowodów statystycznych wspierających podejmowanie decyzji klinicznych. Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Źródło finansowania: nie podano informacji o źródle finansowania.	Przegląd systematyczny z metaanalizą Nie podano informacji o przeszukanych bazach danych. Nie podano słów kluczowych. Nie podano informacji o ograniczeniach językowych. Oceniana populacja: pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, u których wcześniej stosowano lenalidomid lub wykształciła się oporność na lenalidomid	W przeglądzie uwzględniono 6 badań RCT oceniających pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM). Spośród nich 6 spełniało kryteria niniejszego raportu: badanie *CASTOR* (DVd vs Vd), badanie *ENDEAVOR* (Kd vs Vd), badanie *OPTIMISMM* (PVd vs Vd), badanie *CANDOR* (KdD vs Kd).	**Porównanie pośrednie:** Pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem: **KdD vs Vd: HR = 0,36 (95% CI: 0,22; 0,61)** **DVd vs Vd: HR = 0,38 (95% CI: 0,26; 0,56)** **PVd vs Vd: HR = 0,61 (95% CI: 0,49; ,76)** **Kd vs Vd: HR = 0,69 (95% CI: 0,52; 0,92)** Pacjenci oporni na lenalidomid: **KdD vs Vd: HR = 0,38 (95% CI: 0,21; 0,68)** **DVd vs Vd: HR = 0,36 (95% CI: 0,21; 0,62)** **PVd vs Vd: HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,84)** Kd vs Vd: HR = 0,80 (95% CI: 0,57; 1,12)	Przeprowadzona NMA wykazała, że schematem leczenia pierwszego wyboru powinno być skojarzenie przeciwciała CD-38 z inhibitorem proteasomu (jeśli to możliwe), celem uzyskania najlepszych rezultatów w zakresie oceny PFS, zarówno u chorych na rrMM leczonych wcześniej lenalidomidem jak i opornych na lenalidomid. Należy jednak zaznaczyć, że mimo uzyskania mocnych dowodów klinicznych,

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	Oceniana interwencja: KdD, Kd, DVd, Vd, PVd Punkty końcowe: PFS Rodzaj badań: RCT AMSTAR 2: Krytycznie niska wiarygodność		Pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem: **KdD vs Kd: HR = 0,53 (95% CI: 0,34; 0,82)** KdD vs DVd: HR = 0,96 (95% CI: 0,50; 1,83) KdD vs PVd: HR = 0,60 (95% CI: 0,34; 1,05) Pacjenci oporni na lenalidomid: **KdD vs Kd: HR = 0,47 (95% CI: 0,29; 0,77)** KdD vs DVd: HR = 1,04 (95% CI: 0,46; 2,35) KdD vs PVd: HR = 0,58 (95% CI: 0,30; 1,11)	metodologia przeprowadzonego porównania wiąże się z licznymi ograniczeniami: NMA opiera się na dowodach pośrednich (słabsze od porównania bezpośredniego), które mogą wprowadzać ryzyko błędu (*bias*) oraz wykorzystuje dane z opublikowanych badań, a nie od poszczególnych pacjentów (jak to np. jest to wykorzystywane w analizach MAIC). Wpływ na końcowe wyniki uzyskane w NMA mają również różnice w wyjściowych charakterystykach populacji włączonych do poszczególnych badań, choćby takie jak rozkład pacjentów według linii wcześniejszego leczenia.
Mohyuddin 2021 Celem przeglądu było określenie najskuteczniejszego schematu leczenia w populacji chorych na szpiczaka plazmocytowego, u których wykształciła się oporność na lenalidomid. Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Źródło finansowania: nie podano informacji o źródle finansowania.	Przegląd systematyczny z metaanalizą Przeszukane bazy danych: MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Registry of Controlled Trials (od 1 stycznia 2005 r. do 30 grudnia 2019 r.). Podano słowa kluczowe. Podano szczegółowo kwerendy. Nie zastosowano restrykcji językowych. Oceniana populacja: pacjenci z nawracającym lub opornym na	W przeglądzie uwzględniono 7 badań RCT dotyczących pacjentów z opornym na lenalidomid szpiczakiem plazmocytowym. Spośród nich 5 spełniało kryteria niniejszego raportu: badanie *CANDOR* (KdD vs Kd), badanie *CASTOR* (DVd vs Vd), badanie *OPTIMISMM* (PVd vs Vd) oraz badanie *ENDEAVOR* (Kd vs Vd), badanie *ELOQUENT-3* (EloPd vs Pd).	**Porównanie pośrednie:** **KdD vs Vd: HR = 0,38 (95% CI: 0,21; 0,69)** **DVd vs Vd: HR = 0,36 (95% CI: 0,21; 0,63)** **PVd vs Vd: HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,84)** Kd vs Vd: HR = 0,80 (95% CI: 0,58; 1,11) W przeprowadzonym porównaniu nie udało się włączyć do sieci z KdD porównania EloPd vs Pd (z badania *ELOQUENT-3*).	Wyniki wskazują, że trzyskładnikowe schematy leczenia zawierające przeciwciała monoklonalne są najbardziej skuteczne w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym opornym na lenalidomid.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM). Oceniana interwencja: KdD, Kd, DVd, Vd, PVd Punkty końcowe: PFS Rodzaj badań: RCT AMSTAR 2: Krytycznie niska wiarygodność			

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 14 lutego 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 194 w Pubmed, 1309 w Embase oraz 950 w Cochrane (łącznie 2453). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 645.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 1808) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 1725 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 8;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 105;
- brak odpowiednich komparatorów: 11;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 335.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (11), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (980) oraz opracowania wtórne (275). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (83) rekordy, spośród których 74 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 2;
- nieodpowiednia populacja: 1;
- nieodpowiedni komparator: 28;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 43.

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 1 abstrakt. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

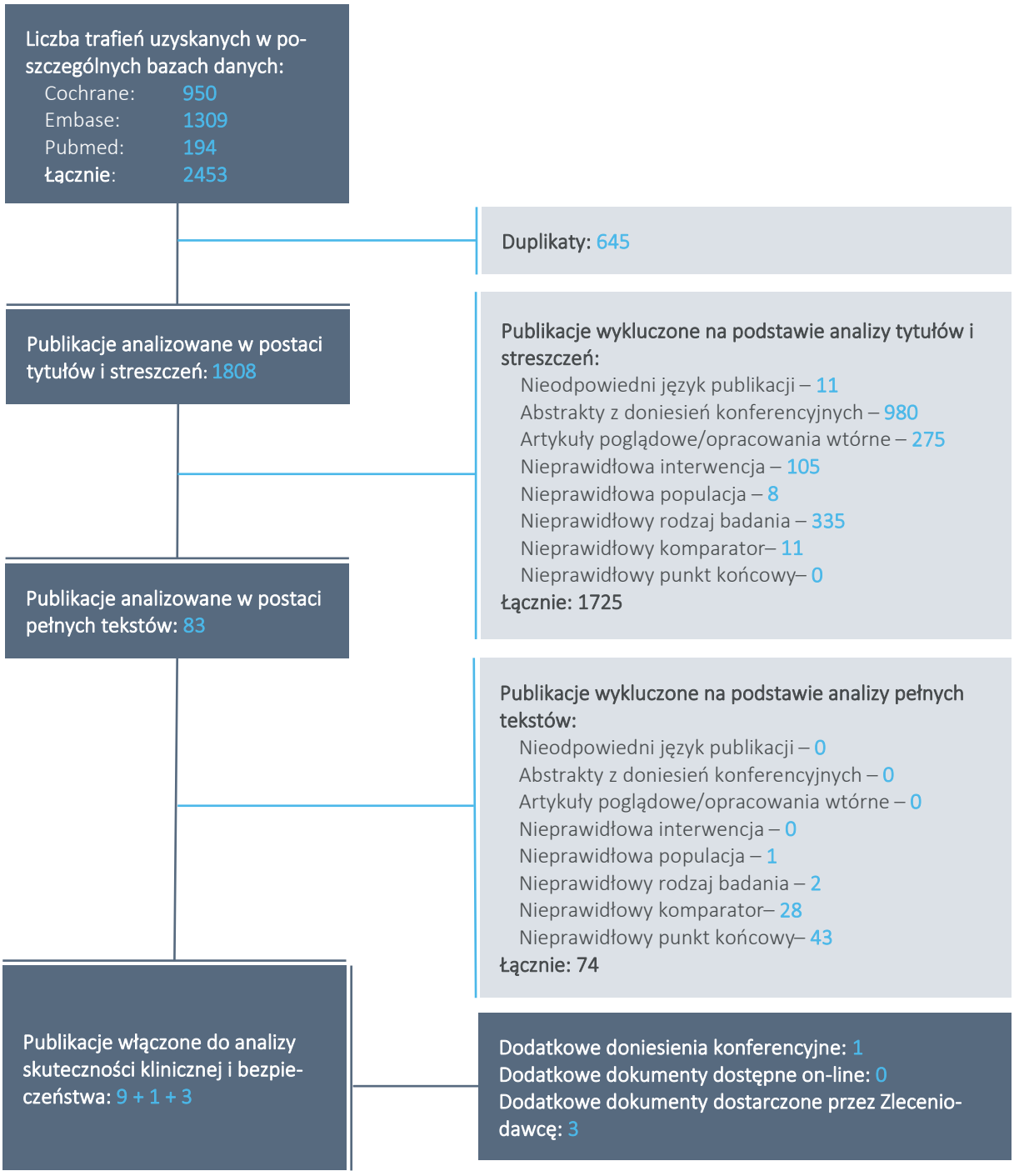
Do raportu włączono więc 9 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz 1 pozycję dodatkową (abstrakt z doniesienia konferencyjnego), które prezentowały wyniki następujących analiz:

- badanie z randomizacją *CANDOR* porównujące schemat KdD vs Kd, opisane w 5 publikacjach: *Dimopoulos 2020*, *Landgren 2022*, *Quach 2021*, *Siegel 2021*, *Usmani 2022*;
- 2 badania bez randomizacji, oceniające zastosowanie schematu KdD: *EQUULEUS* (publikacja *Chari 2019*) oraz *Terpos 2021*;
- 2 publikacje prezentujące wyniki skorygowanych porównań pośrednich: *Leleu 2021* (porównanie różnych schematów dawkowania KdD metodą IPTW) oraz *Weisel 2022* (analiza MAIC, porównanie schematów KdD vs DVd);
- 1 doniesienie konferencyjne: *Chari 2021*, prezentujące wyniki analizy MAIC dla porównania KdD vs PVd.

[redacted]).

Proces wyszukiwania w ramach prowadzonego przeglądu systematycznego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Należy zwrócić uwagę, że w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano badania kliniczne, pozwalające na zbudowanie sieci zależności, w której możliwe było porównanie ocenianego schematu leczenia z wybranymi komparatorami (DVd, PVd):

- *CASTOR* – oceniające porównanie DVd vs Vd8,
- *LEPUS* – oceniające porównanie DVd vs Vd8,
- *OPTIMISMM* – oceniające porównanie PVd vs Vd,
- *ENDEAVOR* – oceniające porównanie Kd vs Vd.

Analiza populacji oraz metodyki odnalezionych badań wskazuje jednak na ryzyko istotnej heterogeniczności utworzonej sieci klasycznego porównania pośredniego, szczególnie w kontekście wcześniejszego leczenia bortezomibem oraz oporności na bortezomib, a także w dawkowania i czasie stosowania bortezomibu w analizowanych badaniach (do progresji choroby w *ENDEAVOR, OPTIMISMM,* lub przez ustaloną liczbę 8 cykli – *CASTOR, LEPUS*) – w związku z czym porównanie interwencji w ramach tworzonej sieci mogło być obarczone istotnymi błędami. Ponieważ odnaleziono porównania pośrednie korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*) dla KdD vs DVd oraz PVd (*Weisel 2022*, *Chari 2021*, [redacted]), odstąpiono od tworzenia sieci klasycznego porównania pośredniego charakteryzującej się ograniczeniami. Metoda MAIC pozwala na bardziej wiarygodne porównanie pośrednie wybranych interwencji, gdyż umożliwia zmniejszenie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w istotnych czynnikach wyjściowych, mających duży wpływ na analizowany efekt.

Odnaleziono również badania dla pozostałych rozpatrywanych w niniejszym raporcie komparatorów:

- *ASPIRE* – oceniające porównanie KRd vs Rd,
- *POLLUX* – oceniające porównanie DRd vs Rd,
- *ELOQUENT-3* – oceniające porównanie EloPd vs Pd,
- *APOLLO* – oceniające porównanie DPD i Pd,

jednak dla porównania schematu KdD ze schematami KRd oraz DRd, a także EloPd oraz Pd nie udało się stworzyć sieci zależności z uwagi na brak badań porównujących schematy Kd vs Rd oraz Pd.

Wszystkie powyżej wymienione badania zostały wykluczone z analizy na etapie analizy pełnego tekstu.

Jak wspominano w APD, istotnymi czynnikami wpływającymi na ocenę skuteczności terapii szpiczaka plazmocytowego są różnice w charakterystykach pacjentów i definicjach punktów końcowych, takie jak

wiek pacjentów, ich stan sprawności (wyrażony np. w skali ECOG), choroby współistniejące, liczba wcześniej zastosowanych linii leczenia, stwierdzona oporność inhibitory proteasomu lub leki immunomodulujące, ryzyko cytogenetyczne, zaawansowanie kliniczne choroby, obecność choroby pozaszpikowej oraz ocena przeżycia bez progresji lub czasu do progresji. Dodatkowo należy wziąć także pod uwagę różnice w metodyce prób klinicznych, np. możliwość zmiany ramienia badanego (ang. *cross-over*) czy obecność zaślepienia (*Cope 2020, Davies 2022*). Często przez to nie jest możliwe przeprowadzenie klasycznego porównania pośredniego pomiędzy schematami znajdującymi się w dwóch różnych sieciach, np. między schematami opartymi na bortezomibie i lenalidomidzie czy pomalidomidzie. 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 czy pomalidomidzie, gdzie niektóre węzły łączy się wykorzystując dopasowywane dane z badań obserwacyjnych, albo dedykowane analizy MAIC lub ogólne założenia o równoważnej skuteczności niektórych schematów leczenia. Wszystkie te podejścia wiążą się z różnymi, znaczącymi ograniczeniami (*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*).

Należy podkreślić, że w przypadku wcześniejszej oceny dla leku Kyprolis analitycy AOTMiT przychylili się do zasadności argumentacji dotyczącej trudności w stworzenia pełnej wiarygodnej sieci NMA umożliwiającej porównanie wszystkich schematów stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego oraz zaakceptowali przedłożone analizy, w których porównanie schematu KRd ze schematem DVd prowadzono w oparciu o analizę MAIC (*AOTMiT 121/2022*).

5 KdD vs Kd – badanie z randomizacją CANDOR

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją porównujące schemat leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (schemat KdD) ze schematem karfilzomib + deksametazon (schemat Kd) u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM) – *CANDOR*. Wyniki badania *CANDOR* przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych: podstawowej *Dimopoulos 2020* prezentującej wyniki głównej analizy, *Siegel 2021* – zawierającej wyniki oceny HRQoL oraz *Quach 2021*, *Landgren 2022* – publikujących wyniki dodatkowych analiz w podgrupach, a także *Usmani 2022* – z wynikami uaktualnionej analizy po 11 dodatkowych miesiącach obserwacji (szczegóły w Tabela 9).

Badanie *CANDOR* to międzynarodowa (w tym kilka ośrodków z Polski), wieloośrodkowa próba kliniczna 3 fazy, finansowana przez Amgen. Głównym celem badania było porównanie skuteczności leczenia schematem KdD do stosowania schematu Kd we wpływie na przeżycie bez progresji choroby (PFS) u chorych na rrMM, z nawrotem po 1 do 3 wcześniejszych liniach leczenia.

Szczegóły dotyczące metodyki badania *CANDOR* zawiera poniższa tabela.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania *CANDOR*, schemat KdD vs Kd58.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
CANDOR NCT03158688	*superiority*	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	KdD: Mediana 27,8 mies. (IQR: 25,6; 29,5), Kd: Mediana 27,0 (IQR: 13,2; 28,6) [1]	Tak	KdD: 312 Kd: 154	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT HRQoL: mITT2	102 (Am. Płn., Europa, Australia, Azja)	Amgen

1 okres obserwacji dla uaktualnionej analizy, data odcięcia danych: 14.07.2019 – dane z publikacji *Usmani 2022*;
ITT populacja pacjentów poddanych randomizacji;
mITT zmodyfikowana populacja ITT, pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku;
mITT2 pacjenci poddani randomizacji, którzy mieli początkowy oraz ≥1 dodatkowy wynik oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Pierwszorzędowym puntem końcowym była ocena PFS, kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (OS), ocena odpowiedzi na leczenie (ORR – odsetka pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź, poszczególnych kategorii odpowiedzi [sCR, CR, VGPR, PR], czasu do uzyskania danej odpowiedzi [TTR] czy czasu jej trwania [DOR]), a także ocena jakości życia pacjentów

(HRQoL) oraz bezpieczeństwo. Definicje punktów końcowych szczegółowo przedstawiono w rozdziale opisującym wyniki analizy skuteczności.

W badaniu analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) schematu KdD nad schematem Kd. Zakładano, że leczenie KdD zapewni istotne wydłużenie PFS w porównaniu ze schematem Kd. W ramach analizy skuteczności zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych, w celu uniknięcia błędu wynikającego z testowania kilku punktów końcowych w tej samej próbie: w pierwszej kolejności oceniano PFS, a w przypadku uzyskania istotnego wyniku testowano kolejno dodatkowe punkty końcowe (w kolejności ORR, CR MRD-, OS). Dokładny opis metod statystycznych wykorzystanych do obliczeń przedstawiono w rozdziale opisującym wyniki analizy skuteczności.

Tabela 9. Publikacje prezentujące wyniki badania *CANDOR* uwzględnione w raporcie, schemat KdD vs Kd58.

Publikacja	Data odcięcia danych	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Dane
Dimopoulos 2020	14.07.2019 r.	Dla PFS KdD: 16,9 (95% CI: 16,7; 17,5; IQR: 15,9; 18,6), Kd: 16,3 (95% CI: 15,9; 16,7, IQR: 12,1; 17,6) [1]	Wyniki analizy głównej (*primary analysis*)
Quach 2021			Zaplanowana wcześniej analiza w podgrupach (*pre-planned*) na podstawie liczby wcześniejszych linii terapii (1 vs ≥2); A także analiza *post-hoc* w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszej ekspozycji lub oporności na bortezomib/iksazomib lub lenalidomid
Siegel 2021			Analiza HRQoL [kwestionariusz EORTC QLQ-C30]
Usmani 2022	15.06.2020 r.	KdD: 27,8 (IQR: 25,6; 29,5), Kd: 27,0 (IQR: 13,2; 28,6)	Uaktualniona analiza skuteczności i bezpieczeństwa po ok. 11 dodatkowych miesięcy obserwacji; Analiza była zaplanowana wcześniej (*pre-planned*) jako analiza *interim* dla OS, ale w momencie odcięcia danych do analizy dane wciąż były niedojrzałe
Landgren 2022			Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie ryzyka cytogenetycznego: – wysokie ryzyko: t(4; 14), t(14; 16) lub del(17p13) [FISH lub seqFISH] – standardowe ryzyko: brak tych mutacji u pacjentów z ważnymi wynikami

1 mediana okresu obserwacji dla oceny OS: KdD: 17,2 mies. (IQR: 16,3; 18,7), Kd: 17,1 mies. (IQR: 16,2; 18,7);
DCO – data odcięcia danych.

Randomizacja przeprowadzona była metodą blokową, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/sieciowych (IxRS), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Leczenie przydzielone w drodze randomizacji kontynuowano przez maksymalnie 4 lata lub do czasu potwierdzenia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody lub śmierci (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej). Zamiana schematów leczenia pomiędzy grupami (*cross-over*) była zabroniona.

W badaniu nie wprowadzono zaślepienia ocenianych schematów leczenia (z tego względu ocena jakości badania wg skali Jadad została obniżona do 3 punktów na 5 możliwych). Jednak należy zaznaczyć, że ocena odpowiedzi na leczenie oraz progresja choroby były wykonywane przez zaślepioną niezależną komisję rewizyjną (IRC, z ang. *blinded Independent Review Committee*). Ocena odpowiedzi na leczenie wykonywana według kryteriów IMWG-URC w centralnym laboratorium co 28 ± 7 dni. Oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzano co 28 ± 7 dni, aż do potwierdzenia progresji choroby (PD). Po wystąpieniu progresji lub odstawieniu badanego leku (leków) pacjenci mieli zaplanowane 2 wizyty kontrolne (30 dni [+ 3] i 8 tygodni [± 7 dni] po ostatniej dawce wszystkich badanych leków), a następnie pozostawali w długoterminowej obserwacji (LTFU, z ang. *long-term follow-up*), podczas której co 12 tygodni ± 2 tygodnie zbierano dane dotyczące przeżycia i późniejszej terapii przeciwszpiczakowej. Ocenę przeżycia całkowitego analizowano w tych okresach co PFS. Oprócz końcowej analizy przeżycia zaplanowano 3 analizy *interim*: pierwszą w momencie głównej analizy dla PFS, a drugą i trzecią po około 36 i 48 miesiącach od włączenia pierwszego pacjenta.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegóły dotyczące procesu randomizacji oraz zaślepienia w badaniu *CANDOR*, natomiast szczegółowe dane dotyczące przepływu pacjentów prezentuje kolejna tabela.

Tabela 10. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *CANDOR*.

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
CANDOR	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6), do grup KdD i Kd w stosunku 2:1, za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego; Czynniki stratyfikacji: ▪ stadium wg ISS (stadium 1 lub 2 vs 3) ▪ wcześniejsza ekspozycja na inhibitor proteasomu (tak vs nie) ▪ liczba wcześniejszych linii terapii (1 vs ≥2) ▪ wcześniejsza terapia przeciwciałem CD38 (tak vs nie)	Zaślepienie: brak; Badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji. Ale: ocena odpowiedzi lub progresji choroby wykonywana była centralnie przez sponsora w sposób zaślepiony, zgodnie z kryteriami IMWG-URC	Tak, przedstawiono szczegółowo na diagramie

W okresie od 13.06.2017 do 25.06.2018 skryningowi poddano 569 pacjentów, spośród których 103 zostało wykluczonych. W procesie randomizacji uczestniczyło 466 (100%, populacja ITT) pacjentów i w jego wyniku do grup KdD i Kd włączono odpowiednio 312 vs 154 chorych. Przydzielone leczenie otrzymali prawie wszyscy pacjenci – 308 (98,7%) w grupie KdD i 153 (99,3%) w grupie Kd. W momencie odcięcia danych dla uaktualnionej analizy (15 czerwca 2020 r.) 71% pacjentów w grupie KdD i 81% pacjentów w grupie Kd przerwało stosowanie karfilzomibu. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia karfilzomibem była progresja choroby (KdD: 30%; Kd: 45%); z powodu zdarzenia niepożądanego karfilzomib

przerwano u około 20% pacjentów w każdej grupie. Daratumumab przerwało 63% pacjentów otrzymujących KdD, najczęściej z powodu progresji choroby (36% pacjentów). Po przerwaniu leczenia 42 (13%) pacjentów z grupy KdD i 43 (28%) pacjentów z grupy Kd bez progresji choroby przystąpiło do obserwacji (*entered follow-up*); a 127 (41%) pacjentów w grupie KdD i 88 (57%) w grupie Kd rozpoczęło obserwację długoterminową (*long-term follow-up*). Spośród nich, 76 (24%) w grupie KdD i 52 (34%) w grupie Kd, kontynuowało długoterminową obserwację pod kątem przeżycia. Mediana czasu leczenia wynosiła 18,3 miesięcy (IQR: 6,5; 28,0) dla KdD i 9,3 miesięcy (IQR: 3,5; 21,5) dla Kd.

W badaniu nie obserwowano znacznej utraty pacjentów z obserwacji (*lost to follow-up*), a odsetki były podobne w obu grupach. Na etapie drugiego odcięcia danych (15.06.2020 r.) z analizy utracono 3 pacjentów 3 z grupy KdD (co stanowi tylko 1,0% chorych w tej grupie) oraz 2 chorych z grupy Kd (1,3% uczestników tej grupy).

W analizie skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (populacja ITT), czyli 312 (100%) w grupie KdD i 154 (100%) w grupie Kd. Z kolei analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji chorych poddanych leczeniu (mITT) – 308 (98,7%) w grupie KdD i 153 (99,3%) w grupie Kd. W analizie jakości życia, zawierającej chorych poddanych randomizacji, którzy mieli przynajmniej 1 (poza wyjściowym) wynik oceny jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, uwzględniono 281 (90,1%) chorych w grupie KdD i 128 (83,1%) pacjentów w grupie Kd.

Szczegółowe dane dotyczące przepływu pacjentów w badaniu *CANDOR* zawiera tabela poniżej.

Tabela 11. Przepływ pacjentów w badaniu *CANDOR*.

Parametr	*CANDOR*	
	KdD	Kd56
Ramy czasowe badania	13.06.2017–25.06.2018	
Skryning	569	
– Wykluczenie	103 - Nie spełnienie kryteriów: 96 - Inne przyczyny: 7	
Randomizacja	466	
	312 (100%)	154 (100%)
Otrzymanie leczenia	308 (98,7%*)	153 (99,3%*)
– Nie otrzymanie leczenia	4 (1,3%*)	1 (0,6%*)
- AEs - Decyzja sponsora - zgon	1 (0,3%*) 2 (0,6%*) 1 (0,3%*)	1 (0,6%*)

Parametr	*CANDOR* KdD	Kd56
Zakończenie badania, odcięcie danych: 14.07.2019 [*Dimopoulos 2020*]	79 (25,3%*)	47 (30,5%*)
- wycofanie zgody	14 (4,5%*)	9 (5,8%*)
- decyzja sponsora	3 (1,0%*)	2 (1,3%*)
- utrata z obserwacji	3 (1,0%*)	
- zgon	59 (18,9%*)	36 (23,4%*)
Zakończenie leczenia karfilzomibem, odcięcie danych: 15.06.2020 [*Usmani 2022*]	223 (71,5%*)	124 (80,5%*)
- PD	95 (30,4%*)	70 (45,5%*)
- AEs	67 (21,5%*)	29 (18,8%*)
- decyzja pacjenta	28 (9,0%*)	11 (7,1%*)
- inne	33 (10,6%*)	14 (9,1%*)
Zakończenie leczenia daratumumabem, odcięcie danych: 15.06.2020 [*Usmani 2022*]	197 (63%)	×
- PD	112 (36%)	
Kontynuacja badania, odcięcie danych: 15.06.2020 [*Usmani 2022*]	199 (63,8%*)	88 (28,2%*)
Zakończenie badania, odcięcie danych: 15.06.2020 [*Usmani 2022*]	113 (36,2%*)	66 (42,8%*)
- wycofanie zgody	18 (5,8%*)	12 (7,8%*)
- decyzja sponsora	3 (1,0%*)	2 (1,3%*)
- utrata z obserwacji	3 (1,0%*)	2 (1,3%*)
- zgon	89 (28,5%*)	50 (32,5%*)
Analiza skuteczności	312 (100%)	154 (100%)
– Wykluczenie z analizy	0	0
Analiza bezpieczeństwa	308 (98,7%*)	153 (99,3%*)
Analiza HRQoL	281 (90,1%*)	128 (83,1%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Tabela 12. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *CANDOR* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od	Brakujące dane dla	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem

		zaplanowanej interwencji	punktów końcowych			
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie

Proces randomizacji w badaniu *CANDOR* przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację 2:1 do grup KdD i Kd z użyciem metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na stadium wg ISS (stadium 1 lub 2 vs 3), wcześniejszą ekspozycję na inhibitor proteasomu (tak vs nie), liczbę wcześniejszych linii terapii (1 vs ≥2) i wcześniejszą terapię przeciwciałem CD38 (tak vs nie). Chorych włączono do grup przy użyciu interaktywnego systemu głosowego i internetowego, a charakterystyka populacji była dobrze zbalansowana między grupami.

Nie odnotowano znaczących odstępstw od zaplanowanych interwencji. Odpowiednio 4 (1,3%) i 1 (0,6%) pacjentów z grup KdD i Kd nie otrzymało zaplanowanego leczenia, większość pacjentów zakończyła leczenie z powodu wystąpienia PD (30,4% i 45,5%) lub AEs (21,5% i 18,8%), odpowiednio 9,0% i 7,1% chorych zakończyło leczenie w wyniku swojej decyzji, a 10,6% i 9,1% z innych przyczyn (nie podano przyczyn).

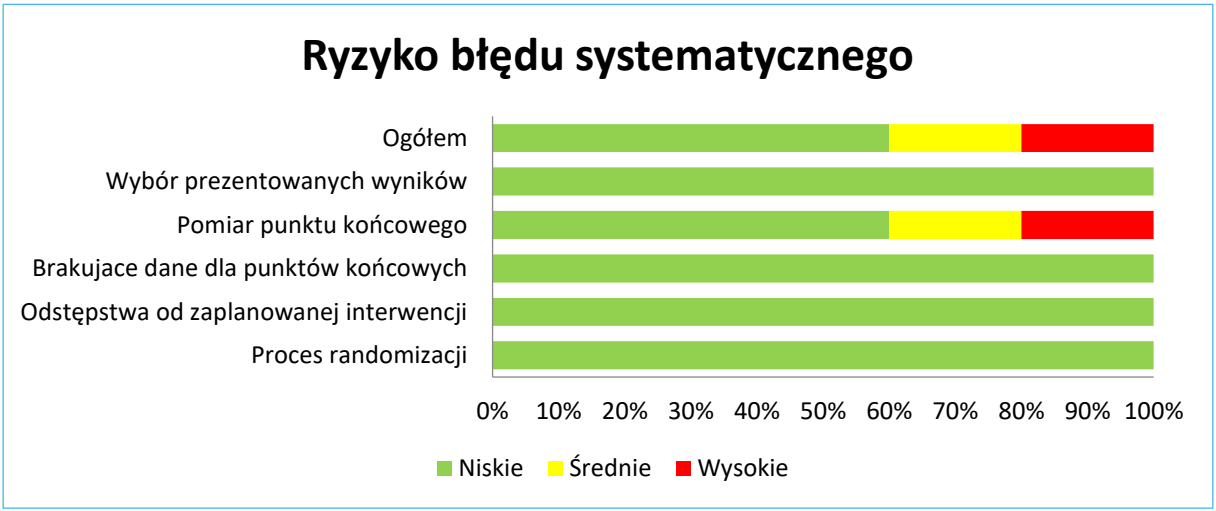
W badaniu stwierdzono niewielką utratę pacjentów z obserwacji (*lost to follow-up*): 3 (1,0%) w grupie KdD i 2 (1,3%) w grupie Kd (w punkcie odcięcia danych 15.06.2020), co stanowi o niskim ryzyku błędu systematycznego dla większości punktów końcowych.

W badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanych schematów leczenia, więc zarówno pacjenci jak i badacze byli świadomi podawanych leków. Jednak w przypadku przeżycia całkowitego ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego uznano za niskie, ponieważ jest to obiektywny punkt końcowy i posiadanie informacji o stosowanym leczeniu nie ma żadnego wpływu na przeżycie pacjentów, ani na ocenę danego punktu końcowego (zgon vs brak zgonu – ocena jednoznaczna). Dla punktów końcowych: PFS i ocena odpowiedzi klinicznej, również za niskie uznano ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego, ponieważ ocena tych punktów końcowych wykonywana była według standardowych, ujednoliconych kryteriów odpowiedzi międzynarodowej grupy roboczej ds. szpiczaka (URC-IMWG). Ponadto ocena odpowiedzi na leczenie oraz progresja choroby wykonywana była w centralnym laboratorium, przez zaślepioną niezależną komisję rewizyjną (IRC, z ang. *blinded Independent Review Committee*). Natomiast ryzyko błędu w analizie bezpieczeństwa oceniono na średnie, która zawierała

elementy oceniane subiektywnie przez pacjenta (np. zmęczenie). Z kolei 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.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *CANDOR*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *CANDOR* włączano dorosłe osoby obojga płci chore na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego z chorobą mierzalną, którzy otrzymali 1 do 3 wcześniejszych linii leczenia, z odpowiedzią częściową lub lepszą na co najmniej jedną poprzednią linię leczenia i frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą > 40%.

Włączano osoby w ogólnie dobrym stanie sprawności, ocenionym na 0 do 2 w skali ECOG. Chorzy musieli charakteryzować się dobrą czynnością wątroby, szpiku kostnego i narządów wewnętrznych, zdefiniowanymi za pomocą określonych wartości parametrów laboratoryjnych (szczegółowo przedstawiono w poniższej tabeli).

Chorzy mogli być wcześniej leczeni schematem zawierającym karfilzomib (inhibitor proteasomu), pod warunkiem, że w trakcie ostatniej terapii tym lekiem stwierdzono wystąpienie przynajmniej częściowej odpowiedzi. Ponadto leczenie karfilzomibem nie mogło zostać zakończone z powodu wystąpienia

zdarzeń niepożądanych i w czasie 60 dni od odstawienia tego leku nie wystąpił nawrót choroby. Dodatkowo okres przerwy od ostatniej dawki karfilzomibu do pierwszej dawki leku w ramach badania *CANDOR* nie mógł być krótszy niż 6 miesięcy. Na podobnych warunkach dozwolone było wcześniejsze leczenie przeciwciałami CD38.

Włączani chorzy nie mogli mieć alergii ani przeciwskazań do stosowania leków wchodzących w skład schematów terapii stosowanych w ramach badania, czyli dla karfilzomibu, daratumumabu i deksametazonu – dotyczyły to również któregokolwiek ze składników leków. Z udziału w badaniu dyskwalifikowało również stosowanie określonych terapii w okresie bezpośrednio poprzedzającym randomizację: chemioterapia i immunoterapia o potencjalnym działaniu przeciwszpiczakowym, radioterapia obejmująca znaczną część szpiku kostnego (w czasie 21 dni przed randomizacją), glikokortykosteroidy w skumulowanej dawce > 160 mg deksametazonu lub równoważnika (14 dni), radioterapia (7 dni).

Z badania wykluczano osoby z innymi niż szpiczak plazmocytowy jednostkami chorobowymi w diagnostyce różnicowej, tj. ze szpiczakiem plazmocytowym IqM, makroglobulinemią Waldenströma, zespołem POEMS, białaczką plazmocytową, zespołem mielodysplastycznym oraz amyloidozą pierwotną. Wykluczano również pacjentów z istotnymi klinicznie chorobami towarzyszącymi, zaburzeniami czy stanami, które mogłyby stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa uczestnika lub ingerować w ocenę, procedury lub ukończenie badania. Przede wszystkim nie włączano osób z istotną chorobą płuc i serca, w tym z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (określanym jako średnie ciśnienie skurczowe > 159 mm Hg lub rozkurczowe > 99 mm Hg pomimo optymalnego leczenia), a także z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą astmą w wywiadzie lub aktualnie obecną astmą niekontrolowaną. Wykluczano osoby z aktywnym zakażeniem wymagającym leczenia w ciągu 14 dni przed randomizacją, a także z aktywnym WZW B lub C i stwierdzonym zakażeniem HIV. Szczegółowo jednostki chorobowe stanowiące przeciwskazania do udziału w badaniu wymieniono poniżej w tabeli.

Do badania nie włączano kobiet w ciąży i karmiących piersią. Jednocześnie kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego oraz, podobnie jak mężczyźni aktywni seksualnie, musieli zobowiązać się do stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych w trakcie leczenia w ramach badania oraz przez określony czas po jego zakończeniu. Dodatkowo mężczyźni nie mogli oddawać nasienia w trakcie leczenia i przez określony czas po jego zakończeniu.

Chorzy musieli wyrazić świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu.

Tabela 13. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *CANDOR*.

CANDOR [*Dimopoulos 2020* protokół]	
Kryteria włączenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	▪ rrMM: nawrotowy lub oporny po ostatnim leczeniu
	▪ choroba mierzalna, zdefiniowana przez spełnianie ≥1 z wymienionych kryteriów (w okresie 21 dni przed randomizacją): – IgG MM: stężenie paraproteiny monoklonalnej (białka M) w surowicy ≥1,0 g/dl – IgA, IgD, IgE MM: stężenie białka M w surowicy krwi ≥0,5 g/dl – stężenie białka M w moczu ≥200 mg/24 h – u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy lub moczu: wolny łańcuch lekki w surowicy (SFLC) ≥100 mg/l (zaangażowany łańcuch lekki) i nieprawidłowy współczynnik kappa lambda w surowicy
	▪ przynajmniej PR na ≥1 wcześniejszą linię terapii
	▪ ≥1 i ≤3 wcześniejsze linie terapii MM (indukcja z lub bez przeszczepu szpiku kostnego z lub bez terapii podtrzymującej jest uważana za jeden schemat)
	▪ wcześniejsza terapia karfilzomibem jest dozwolona, pod warunkiem wyst. ≥ PR na ostatnią terapię karfilzomibem, nie zakończono leczenia karfilzomibem z powodu wyst. AEs, nie wystąpił nawrót choroby w ciągu 60 dni od odstawienia karfilzomibu i okres przerwy od ostatniej dawki karfilzomibu do podania 1. dawki tego leku w ramach badania wynosi ≥6 mies. (w trakcie 6 mies. przerwy w leczeniu karfilzomibem, pacjenci mogą otrzymać leczenie podtrzymujące lekami, które nie są inhibitorami proteasomu ani przeciwciałami CD38)
	▪ wcześniejsza terapia przeciwciałem CD38 jest dozwolona, pod warunkiem wyst. ≥ PR na ostatnią terapię przeciwciałem CD38+, nie zakończono leczenia przeciwciałem CD38 z powodu wyst. AEs, nie wystąpił nawrót choroby w ciągu 60 dni od odstawienia przeciwciała CD38 i okres przerwy od ostatniej dawki przeciwciała CD38 do podania 1. dawki tego leku w ramach badania wynosi ≥6 mies.
	▪ LVEF ≥40%, ocena przez echokardiogram przezklatkowy (TTE)
Kryteria demograficzne	▪ wiek ≥18 lat
	▪ status ECOG 0-2
Kryteria laboratoryjne	▪ Odpowiednia czynność wątroby w ciągu 21 dni przed randomizacją: – bilirubina <1,5×GGN – AST i ALT <2,5×GGN
	▪ ANC ≥1×10^9/l w ciągu 21 dni przed randomizacją (badania przesiewowe powinny być niezależne od czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów przez ≥2 tyg.)
	▪ hemoglobina ≥80 g/l w ciągu 21 dni przed randomizacją (zabronione przetaczanie krwinek czerwonych ≥7 dni przed badaniem)
	▪ płytki krwi ≥75×10^9/l u chorych z zajęciem szpiku kostnego przez szpiczaka wynosi <50%, w ciągu 21 dni przed randomizacją (≥50×10^9/l, jeśli stopień zajęcia szpiku kostnego przez szpiczaka wynosi ≥50%)) (zabronione przetaczanie płytek krwi ≥7 dni przed badaniem)
	▪ CrCl of ≥20 ml/min w ciągu 21 dni przed randomizacją (wykluczano pacjentów dializowanych)

CANDOR [*Dimopoulos 2020* protokół]	
Inne	▪ kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego z krwi w ciągu 15 dni przed podaniem 1. dawki leku i ujemny wynik testu ciążowego z moczu w ciągu 24 godzin przed podaniem 1. dawki leku
	▪ kobiety w wieku rozrodczym (FCBP): zgoda na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia w ramach badania i przez 30 dni po ostatniej dawce karfilzomibu lub 3 mies. po ostatniej dawce daratumumabu (którekolwiek jest dłuższe u chorych z grupy KdD; u chorych z grupy Kd- do 30 dni po ostatniej dawce karfilzomibu)
	▪ mężczyźni aktywni seksualnie z FCBP: stos. prezerwatyw w trakcie badania i 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki karfilzomibu i/lub daratumumabu (chyba że mieli wykonaną wazektomię z medycznym potwierdzeniem sukcesu chirurgicznego)
	▪ mężczyźni: zgoda na nieoddawanie nasienia w trakcie leczenia i przez 3 mies. po ostatnim podaniu karfilzomibu i/lub daratumumabu
	▪ pisemna zgoda na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur w badaniu
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	▪ makroglobulinemia Waldenströma
	▪ szpiczak plazmocytowy IgM
	▪ zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, gammapatia monoklonalna, zmiany skórne)
	▪ białaczka plazmocytowa lub krążące komórki plazmatyczne >2,0×10^9/l przy standardowym różnicowaniu
	▪ zespół mielodysplastyczny
	▪ amyloidoza pierwotna (pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym z bezobjawowym odkładaniem się płytek amyloidowych stwierdzonym w biopsji byliby kwalifikowani, jeśli spełnione są wszystkie inne kryteria)
Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami	▪ immunoterapia o potencjalnym działaniu przeciwszpiczakowym w ciągu 21 dni przed randomizacją
	▪ chemioterapia zatwierdzonym lub badanym lekiem przeciwnowotworowym w ciągu 21 dni przed randomizacją
	▪ leczenie glikokortykosteroidami w ciągu 14 dni przed randomizacją, które przekracza skumulowaną dawkę 160 mg deksametazonu lub równoważną dawkę innych kortykosteroidów
	▪ radioterapia ogniskowa w ciągu 7 dni przed randomizacją ▪ radioterapia rozległego pola obejmującego znaczną objętość szpiku kostnego w ciągu 21 dni przed randomizacją (tj. wcześniejsze napromienianie musiało obejmować <30% szpiku kostnego)
	▪ przeciwskazania do stos. deksametazonu
	▪ alergia na Capistol (pochodną cyklodekstryny używaną w celu zwiększenia rozpuszczalności karfilzomibu)
	▪ przeciwwskazania do stosowania daratumumabu lub któregokolwiek z jego składników: alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja na mannitol, przeciwciała monoklonalne lub ludzkie białka lub substancje pomocnicze lub znana nadwrażliwość na produkty pochodzenia ssaczego

	CANDOR [*Dimopoulos 2020* protokół]
	▪ udział w badaniu RCT 3 fazy (aktualnie lub w przeszłości) sponsorowanym przez firmę Janssen (z wyjątkiem pacjentów w grupie kontrolnej, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu)
Współistniejące stany lub choroby	▪ duży zabieg chirurgiczny (z wyjątkiem kyfoplastyki) w ciągu 28 dni przed randomizacją
	▪ nietolerancja nawodnienia z powodu istniejącej wcześniej niewydolności płuc lub serca
	▪ czynna zastoinowa niewydolność serca (klasa III do IV według NY-HA), objawowe niedokrwienie, niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG, QTc > 470 ms w EKG w trakcie skryningu, choroba osierdzia lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 4 miesięcy przed randomizacją
	▪ rozlana naciekowa choroba płuc, rozpoznane nadciśnienie płucne
	▪ inne nowotwory złośliwe w okresie 5 lat, z wyjątkiem: – odpowiednio leczony rak szyjki macicy *in situ* bez objawów choroby – rak przewodowy piersi *in situ* z pełną resekcją chirurgiczną (tj. z ujemnymi marginesami) i bez cech choroby – leczony rak rdzeniasty lub brodawkowaty tarczycy – odpowiednio leczony nieczerniakowy rak skóry lub złośliwa plama soczewicowata (*lentigo maligna*) bez objawów choroby – odpowiednio leczony nieinwazyjny rak brodawkowaty urotelialny lub rak *in situ* – podobne stany nowotworowe z przewidywanym >95% 5-letnim przeżyciem wolnym od choroby – nowotwór złośliwy leczony z zamiarem wyleczenia i bez stwierdzonej obecnej czynnej choroby przez ≥3 lata przed randomizacją i uznawany przez lekarza prowadzącego za obarczony niskim ryzykiem nawrotu
	▪ aktywne zakażenie w ciągu 14 dni przed randomizacją wymagające ogólnoustrojowych antybiotyków, leków przeciwwirusowych (z wyjątkiem terapii przeciwwirusowej skierowanej na WZW B) lub przeciwgrzybiczych (taka infekcja musi zostać całkowicie wyleczona przed rozpoczęciem leczenia w badaniu)
	▪ wysięk opłucnowy wymagający nakłucia klatki piersiowej w ciągu 14 dni przed randomizacją
	▪ wodobrzusze wymagające paracentezy w ciągu 14 dni przed randomizacją
	▪ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, def. jako średnie ciśnienie skurczowe >159 mmHg lub rozkurczowe >99 mmHg pomimo optymalnego leczenia (mierzone zgodnie z wytycznymi ESH/ESC 2013)
	▪ rozpoznana POChP z wartością należnej FEV1 <50%
	▪ potwierdzona wartość należnej FEV1 <50%
	▪ stwierdzona umiarkowana lub ciężka przewlekła astma w ciągu ostatnich 2 lat lub obecnie występująca niekontrolowana astma dowolnej klasyfikacji lub w czasie badań przesiewowych FEV1 < 50% (dopuszczano osoby z kontrolowaną astmą przerywaną lub kontrolowaną łagodną astmą przewlekłą)
	▪ istotna neuropatia (stopnia 3 do 4) w ciągu 14 dni przed randomizacją
	▪ marskość wątroby
	▪ stwierdzone zakażenie wirusem HIV

CANDOR [*Dimopoulos 2020* protokół]
▪ aktywne WZW B lub WZW C (włączano pacjentów z wykrywalnym wirusem HBV lub HCV reagujących na terapię przeciwwirusową oraz pacjentów uzyskujących SVR)
▪ stosowanie leku lub wyrobu medycznego będącego w fazie badań w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania (inne procedury badawcze podczas udziału w badaniu są wykluczone)
▪ kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w trakcie badania lub w ciągu ≤30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku
▪ obecna choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (*graft-vs-host disease*)
▪ leczenie immunosupresyjne z powodu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, nawet jeśli choroba ustąpiła
▪ autologiczny przeszczep komórek macierzystych <90 dni przed randomizacją
▪ allogeniczny przeszczep komórek macierzystych <100 dni przed randomizacją
▪ szczepienie żywymi atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tygodni przed randomizacją
▪ znany lub podejrzewany brak możliwości przestrzegania harmonogramu wizyt kontrolnych lub innych warunków protokołu
▪ jakiekolwiek inne klinicznie istotne zaburzenia, stany lub choroby (z wyjątkiem opisanych powyżej), które w opinii badacza lub lekarza firmy Amgen (w przypadku konsultacji) mogłyby stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa uczestnika lub ingerować w ocenę, procedury lub ukończenie badania

SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. *Sustained Virologic Response*);
kobiety w wieku rozrodczym: definiowane są jako kobiety dojrzałe seksualnie, które: 1. nie przeszły histerektomii lub obustronnego wycięcia jajników lub 2. nie były naturalnie po menopauzie (brak miesiączki po leczeniu onkologicznym nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę) przez ≥12 kolejnych miesięcy (tj. miała miesiączkę w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 12 kolejnych miesięcy).

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W wyniku randomizacji do badania CANDOR włączono 466 pacjentów – 312 do grupy KdD i 154 do grupy Kd. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami. Grupy różniły się liczbowo tylko pod względem odsetka pacjentów z wcześniejszym przeszczepieniem komórek macierzystych (większy odsetek w grupie KdD niż Kd, 63% vs 49%) oraz odsetka pacjentów w starszym wieku, ≥ 75 lat (mniejszy odsetek w grupie KdD niż Kd, 9% vs 14%).

Mediana wieku włączonej populacji wynosiła 64 lata. Około połowę pacjentów stanowiły osoby poniżej 65 roku życia, pacjentów w wieku 65 do 74 lat było prawie 40%, a 75 lat lub więcej miało około 10% uczestników. Mężczyźni stanowiły większą część badanej grupy – prawie 60%. Prawie wszyscy (95%) włączeni pacjenci byli w dobrym lub bardzo dobrym ogólnym stanie sprawności, ocenionym w skali ECOG na 0 lub 1. Około dwie trzecie uczestników pochodziło z Europy, jednak czwarta z Azji Pacyficznej, a pacjenci z Ameryki Północnej stanowili kilka procent włączonej populacji.

Prawie połowa pacjentów miała I stopień zaawansowania choroby według ISS, około 30% – II stopień zaawansowania, natomiast III stopnień (najcięższy) stwierdzono u ok. 20% chorych. Grupa ryzyka cytogenetycznego ustalana była na podstawie próbek szpiku kostnego pobranych na początku badania i ocenianych metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH), jednak w momencie pierwszej analizy interim (odcięcie danych: 14.07.2019; publikacja *Dimopoulos 2020*) połowa włączonych pacjentów miała nieznane ryzyko cytogenetyczne. Wysokie i standardowe ryzyko stwierdzono odpowiednio u ok. 15% i 33% pacjentów. W momencie drugiego odcięcia danych (15.06.2020 r.; publikacja *Landgren 2022*) prawidłowe wyniki cytogenetyczne uzyskano u 247/312 (79,2%) i 135/154 (87,7%) pacjentów odpowiednio w grupach KdD i Kd. Wysokie ryzyko cytogenetyczne stwierdzono u nieco ponad 20% pacjentów, a standardowe ryzyko cytogenetyczne u ponad połowy chorych – 57,1% w grupie KdD i 64,3% w grupie Kd. Spośród chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, aberracja del(17p13) występowała najczęściej, u około 14% pacjentów (14,1 w KdD i 14,9% w Kd).

Czas od początkowej diagnozy do randomizacji w badaniu *CANDOR* wyniósł około 3 lat, mediana 37,5 miesięcy w grupie KdD i 34,6 miesięcy w grupie Kd. Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wyniosła 2,0 (IQR: 1; 2). Jedną linię leczenia otrzymało wcześniej 46% pacjentów, a przynajmniej 2 linie 54% pacjentów (do badania włączano chorych leczonych wcześniej nie więcej niż 3 liniami terapii). Spośród włączonych pacjentów 42% było wcześniej leczonych schematem zawierającym lenalidomid, a 90% otrzymało wcześniej schematy zawierające bortezomib. Oporność na lenalidomid wykazywało 33%

chorych, a oporność na bortezomib 29%. Przeszczepienie komórek macierzystych miało wykonane 63% pacjentów w grupie KdD i 49% w Kd.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę populacji włączonej do badania *CANDOR*.

Tabela 14. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *CANDOR*.

Parametr		*CANDOR* KdD	*CANDOR* Kd
Liczba chorych [n]			
N		312	154
Mediana		64,0	64,5
IQR		(57; 70)	(59; 71)
18-64, n (%)		163 (52%)	77 (50%)
65-74, n (%)		121 (39%)	55 (36%)
≥75, n (%)		28 (9%)	22 (14%)
Płeć, n (%)			
Kobiety		135 (43%)	63 (41%)
Mężczyźni		177 (57%)	91 (59%)
Region geograficzny, n (%)			
Europa		207 (66%)	103 (67%)
Azja Pacyficzna		84 (27%)	39 (25%)
Ameryka Północna		21 (7%)	12 (8%)
Status sprawności wg ECOG, n (%)			
0 lub 1		295 (95%)	147 (95%)
2		15 (5%)	7 (5%)
Brakujące dane		2 (<1%)	0
Stopień zaawansowania choroby według *International Staging System* (ISS), n (%)			
I		147 (47%)	79 (51%)
II		103 (33%)	48 (31%)
III		61 (20%)	27 (18%)
Nieznany		1 (<1%)	0
Grupa ryzyka cytogenetycznego ustalona w ocenie fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH), n (%)			
Dane z publikacji *Dimopoulos* 2020; odcięcie danych: 14.07.2019	Wysokie ryzyko	48 (15%)	26 (17%)
	Standardowe ryzyko	104 (33%)	52 (34%)
	Nieznane	160 (51%)	76 (49%)

Parametr		*CANDOR* KdD	*CANDOR* Kd
Dane z publikacji *Landgren 2022*; odcięcie danych: 15.06.2020	Pacjenci z przebadanymi próbkami i ważnymi wynikami	247 (79,2%)	135 (87,7%)
	Wysokie ryzyko	69 (22,1%)	36 (23,4%)
	t(4; 14)	28 (9,0%)	15 (9,7%)
	t(14; 16)	3 (1,0%)	3 (1,9%)
	del(17p13)	44 (14,1%)	23 (14,9%)
	Standardowe ryzyko	178 (57,1%)	99 (64,3%)
	Nieznane	65 (20,8%)	19 (12,3%)
Klirens kreatyniny (CrCl) [ml/min]			
Średnia (SD)		85,8 (32,5)	81,9 (32,7)
≥15 do <30 ml/min, n (%)		5 (2%)	3 (2%)
≥30 do <50 ml/min, n (%)		33 (11%)	24 (16%)
≥50 do <80 ml/min, n (%)		97 (31%)	50 (32%)
≥80 ml/min, n (%)		176 (56%)	77 (50%)
Brakujące dane, n (%)		1 (<1)	0
Stężenie beta-2 mikroglobuliny, n (%)			
<3,5 mg/l		158 (51%)	83 (54%)
≥3,5 i <5,5 mg/l		92 (29%)	44 (29%)
≥5,5 mg/l		61 (20%)	27 (18%)
Nieznane		1 (<1%)	0
Czas od początkowej diagnozy do randomizacji [miesiące]			
Mediana		37,5	34,6
IQR		(24,7; 62,1)	(21,0; 55,2)
Liczba wcześniejszych linii terapii			
Mediana		2,0	2,0
IQR		(1; 2)	(1; 2)
1 linia, n (%)		144 (46%)	70 (45%)
≥2 linie, n (%)		168 (54%)	83 (54%)
Wcześniejsze leczenie, n (%)			
Przeszczepienie komórek macierzystych		195 (63%)	75 (49%)
Przeciwciało CD38		1 (<1%)	0
Inhibitor proteasomu		290 (93%)	139 (90%)
Bortezomib		287 (92%)	134 (87%)
Oporność na wcześniejszy schemat zaw. bortezomib		88 (28%)	47 (31%)
Lek immunomodulujący		206 (66%)	110 (71%)

Parametr	*CANDOR*	
	KdD	Kd
Lenalidomid	123 (39%)	74 (48%)
Oporność na wcześniejszy schemat zaw. lenalidomid	99 (32%)	55 (36%)

ISS – stopień zaawansowania choroby ustalono na podstawie stężenia β2-mikroglobuliny i albuminy w surowicy. Stopień zaawansowania choroby ISS składa się z 3 stadiów: stadium I: stężenie β2-mikroglobuliny (β2M) w surowicy <3,5 mg/l (<300 nmol/l) i stężenie albuminy ≥3,5 g/dl; stadium II: ani stadium I, ani III (β2M < 3,5 mg/l i albumina <3,5 g/dl lub β2M ≥3,5 mg/l i <5,5 mg/l bez względu na stężenie albuminy w surowicy); stadium III: stężenie β2-mikroglobuliny w surowicy ≥5,5 mg/l (≥470 nmol/l). Wyższe stopnie wskazują na cięższą chorobę.
Grupy ryzyka cytogenetycznego: wysokie (uwzględnia pacjentów z podtypami genetycznymi t(4;14), t(14;16), lub del(17p13)); standardowe (uwzględnia pacjentów bez t(4;14), t(14;16), i del(17p13)); nieznane (uwzględnia pacjentów bez wyników FISH lub seqFISH lub z nieudaną lub niewystarczającą liczbą próbek).

5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów do proponowanego programu lekowego oraz badania *CANDOR*, w celu oszacowania zgodności populacji ocenianej w badaniu z populacją, która będzie potencjalnie kwalifikować się do leczenia w ramach programu. Stopień zgodności pomiędzy tymi populacjami pozwala pośrednio oszacować możliwość odniesienia wyników badania do populacji, która będzie leczona w ramach programu w warunkach polskich.

Tabela 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniu *CANDOR*.

Kryterium	Proponowany program lekowy	Badanie *CANDOR*	Ocena zgodności
Wiek pacjentów	▪ ≥18 lat	▪ wiek ≥18 lat	**Zgodne**
Jednostka chorobowa	▪ oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy	▪ nawrotowy lub oporny szpiczak plazmocytowy	**Zgodne**
Wcześniejsze leczenie	▪ 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia	▪ ≥1 i ≤3 wcześniejsze linie terapii MM (indukcja z lub bez przeszczepu szpiku kostnego z lub bez terapii podtrzymującej jest uważana za jeden schemat)	**Zgodne**
Pozostałe kryteria włączenia	▪ LVEF ≥40% ▪ stan sprawności ECOG 0-2	▪ LVEF ≥40%, ocena przez echokardiogram przezklatkowy (TTE) ▪ status ECOG 0-2	**Zgodne**
Kryteria wykluczenia	▪ ciąża i okres karmienia piersią ▪ niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn) ▪ nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą ▪ niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA ▪ zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy ▪ niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym ▪ Nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą ▪ Progresja choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia	▪ Ciąża i karmienie piersią (konieczne wykluczenie ciąży w kryteriach włączenia i wymóg stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji zarówno przez kobiety jak i przez mężczyzn, oraz wykluczenie kobiet w ciąży lub karmiących piersią lub planujących zajście w ciążę w trakcie badania lub w ciągu ≤30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku) ▪ Nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania składników ocenianego schematu (aktywnych substancji oraz składników pomocniczych preparatów) ▪ Udział w innym badaniu klinicznym 3 fazy ▪ Immunoterapia, chemioterapia lub radioterapia w ciągu 21 dni przed rozpoczęciem badania ▪ duży zabieg chirurgiczny na 28 dni przed badaniem ▪ nietolerancja nawodnienia z powodu istniejącej wcześniej niewydolności płuc lub serca ▪ czynna zastoinowa niewydolność serca (klasa III do IV według NY-HA), objawowe niedokrwienie, niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG, QTc > 470 ms w EKG w trakcie skryningu, choroba osierdzia lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 4 miesięcy przed randomizacją	**Zgodne**

Kryterium	Proponowany program lekowy	Badanie *CANDOR*	Ocena zgodności
		▪ rozlana naciekowa choroba płuc, rozpoznane nadciśnienie płucne ▪ istotne kliniczne stany lub choroby, uniemożliwiające bezpieczny udział pacjenta w badaniu ▪ odpowiednia czynność wątroby w ciągu 21 dni przed randomizacją (bilirubina <1,5×GGN, AST i ALT <2,5×GGN) ▪ ANC ≥1×10^9/l w ciągu 21 dni przed randomizacją ▪ hemoglobina ≥80 g/l w ciągu 21 dni przed randomizacją ▪ płytki krwi ≥75×10^9/l u chorych z zajęciem szpiku kostnego przez szpiczaka wynosi <50%, w ciągu 21 dni przed randomizacją ▪ CrCl of ≥20 ml/min w ciągu 21 dni przed randomizacją ▪ wcześniejsza terapia karfilzomibem jest dozwolona, pod warunkiem wyst. ≥ PR na ostatnią terapię karfilzomibem, nie zakończono leczenia karfilzomibem z powodu wyst. AEs, nie wystąpił nawrót choroby w ciągu 60 dni od odstawienia karfilzomibu i okres przerwy od ostatniej dawki karfilzomibu do podania 1. dawki tego leku w ramach badania wynosi ≥6 mies. (w trakcie 6 mies. przerwy w leczeniu karfilzomibem, pacjenci mogą otrzymać leczenie podtrzymujące lekami, które nie są inhibitorami proteasomu ani przeciwciałami CD38) ▪ wcześniejsza terapia przeciwciałem CD38 jest dozwolona, pod warunkiem wyst. ≥ PR na ostatnią terapię przeciwciałem CD38+, nie zakończono leczenia przeciwciałem CD38 z powodu wyst. AEs, nie wystąpił nawrót choroby w ciągu 60 dni od odstawienia przeciwciała CD38 i okres przerwy od ostatniej dawki przeciwciała CD38 do podania 1. dawki tego leku w ramach badania wynosi ≥6 mies.	

Ogółem, kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w badaniu *CANDOR* były zgodne z tymi zastosowanymi w proponowanym programie lekowym, a populacja uwzględniona w badaniu dobrze reprezentowała populację, która potencjalnie będzie leczona w ramach programu lekowego.

W obu przypadkach (program lekowy i badanie) uwzględniani pacjenci musieli być dorośli (18 lat lub więcej), mieć zdiagnozowanego opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego oraz otrzymywać wcześniej przynajmniej 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze linie leczenia. W obu przypadkach karfilzomib oraz daratumumab mogły być stosowane w jednej z wcześniejszych linii leczenia pod warunkiem, że nie nastąpiła u pacjenta progresja na takim leczeniu, gdy stanowił on ostatnią stosowaną linię leczenia. W badaniu wymagano ponadto obecności choroby mierzalnej według określonych kryteriów oraz przynajmniej częściowej odpowiedzi na jedną z poprzednich linii leczenia, czego nie precyzowano w zapisach programu – zapisy te wynikały ze specyfiki badania klinicznego (konieczność obecności choroby mierzalnej w celu możliwości oceny założonych punktów końcowych) i jest mało prawdopodobne, by istotnie ograniczały zgodność obu populacji. W programie i badaniu zgodnie wymagano odpowiedniej czynności serca (LVEF ≥40%), a także dobrej sprawności pacjenta (ECOG 0-2); w badaniu dodatkowo precyzowano szereg parametrów laboratoryjnych, które powinny być spełnione, aby pacjent mógł zostać włączony do próby – generalnie, odzwierciedlały one wymóg odpowiedniego stanu zdrowia i sprawności pacjenta, ale były dokładnie precyzowane na potrzeby selekcji pacjentów do badania.

Zarówno w programie, jak i badaniu nie mogły uczestniczyć kobiety w ciąży lub karmiące piersią, a także z oczywistych przyczyn pacjenci z alergią lub reakcją nadwrażliwości na składniki stosowanych preparatów w ramach ocenianych schematów leczenia. Wymóg odpowiedniej czynności serca podkreślono również w kryteriach wykluczenia – w obu przypadkach wykluczano pacjentów z niewydolnością serca (stopień niewydolności według NYHA III lub IV), zawałem serca lub zaburzeniami niedokrwiennymi mięśnia sercowego. W badaniu ponadto precyzowano szereg stanów klinicznych oraz chorób współtowarzyszących, które według opinii lekarza mogły wykluczać bezpieczny udział pacjenta w badaniu.

W ramach oceny analizy zewnętrznej zwrócono również uwagę na definicje stosowanych interwencji w badaniu oraz programie lekowym. W badaniu *CANDOR* chorzy otrzymywali schemat KdD, w którym karfilzomib podawano 2 razy w tygodniu w dawce 56 mg/m^2 powierzchni ciała, a daratumumab stosowano w postaci dożylnej, w dawce 16 mg/kg. W programie lekowym z kolei zapisano, że karfilzomib będzie stosowany raz w tygodniu w dawce 70 mg/m^2 powierzchni ciała, natomiast daratumumab – w postaci podskórnej w dawce 1800 mg. Różnice te nie powinny jednak wpływać na możliwość odniesienia wyników badania do wyników w populacji potencjalnie kwalifikowanej w programie lekowym – oba

schematy podawania karfilzomibu (raz w tyg. w dawce 70 mg/m^2 oraz 2 razy w dawce 56 mg/m^2) zostały porównane pośrednio w skorygowanej analizie IPTW (*Leleu 2021*) w której obserwowano podobną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo obu schematów karfilzomibu. Podobnie, w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla daratumumabu oba sposoby podania i dawkowanie (podanie podskórne lub dożylne) są dopuszczalne, sugerując równoważność tych dróg podania.

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

W badaniu *CANDOR* porównywano skuteczność i bezpieczeństwo karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (schemat KdD) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego w porównaniu ze schematem Kd: karfilzomib (K) + deksametazon (d). Jeden cykl leczenia wynosił 28 dni, a leczenie kontynuowano do momentu potwierdzenia progresji choroby (PD) lub nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie zaplanowano na maksymalnie 4 lata. W badaniu do oceny progresji choroby (podobnie jak pozostałych aspektów odpowiedzi na leczenie) wykorzystano ujednolicone kryteria odpowiedzi URC (URC, z ang. *Uniform Response Criteria*) międzynarodowej grupy roboczej ds. szpiczaka (IMWG, z ang. *International Myeloma Working Group*) [URC-IMWG].

Ze względu na skomplikowane i wielolekowe schematy stosowanych terapii, w badaniach nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji. Jednak ocena efektów leczenia była wykonywana była w sposób zaślepiony przez niezależną komisję IRC (z ang. *Independent Review Committee*). Również analizy wrażliwości wykonywane były centralnie przez zwalidowany algorytm komputerowy (ORCA, z ang. *Onyx Response Computational Assessment*) w sposób zaślepiony.

Po wystąpieniu progresji lub przedwczesnym zakończeniu leczenia z innych przyczyn (leku lub leków) pacjenci mieli 2 wizyty kontrolne i pozostawali w obserwacji przeżycia całkowitego do momentu zgonu lub daty zakończenia zbierania danych dla głównej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące schematów leczenia stosowanych we włączonych badaniach.

Tabela 16. Opis interwencji stosowanych w badaniu *CANDOR*.

Badanie	Interwencja	Komparator	Długość cyklu	Czas leczenia	Ocena choroby
CANDOR	**KdD 2× tydz.**	**Kd56**			

Badanie	Interwencja	Komparator	Długość cyklu	Czas leczenia	Ocena choroby
	▪ karfilzomib: 56 mg/m² pc. 2× tydzień, IV, wlew 30 minut	×	28 dni (4 tygodnie)	do PD lub nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody lub zgonu	wg kryteriów IMWG-URC, wyników badań z laboratorium centralnego co 28 dni (SD: 7), aż do potwierdzenia PD. Potem 2 wizyty kontrolne i obserwacja pod kątem przeżycia
	▪ daratumumab: 16 mg/kg mc. tygodniowo, IV				
	▪ deksametazon: 20 mg (40 mg tygodniowo), w 1. i 2. dniu cyklu 1 lek podawano IV, pozostałe podania leku można było podawać IV lub p.o.; (pacj. ≥75 lat: 20 mg tygodniowo)				
	▪ zamiana interwencji między grupami (*cross-over*) zabroniona				

IMWG – międzynarodowa grupa robocza ds. szpiczaka (z ang. *International Myeloma Working Group*);
URC – jednolite kryteria odpowiedzi (z ang. *Uniform Response Criteria*);
C – cykl; IV – dożylnie; mc. – masa ciała; pc. – powierzchnia ciała; p.o. – doustnie; q4w – co 4 tygodnie; sc – podskórnie; T – tydzień.

Wszystkie leki w badaniu podawane były w szczegółowo ustalonych cyklach i schematach.

W badaniu *CANDOR* karfilzomib (K) stosowano w dwóch schematach, w obydwu grupach interwencji: KdD i Kd. Lek ten podawany był w 30-minutowym wlewie dożylnym (IV) w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 każdego 28-dniowego cyklu. W 1. i 2. dniu cyklu 1. podawano zmniejszoną dawkę, wynoszącą 20 mg/m² powierzchni ciała (pc.), a następnie 56 mg/m² pc. Lek podawano 2 razy w tygodniu w dawce 56 mg/m² pc., stąd nazwa schematu KdD. Schemat ten jest zgodny z zalecanym w *ChPL Kyprolis 2022*.

Daratumumab (D) (podawany we wlewie dożylnym), obecny w schemacie KdD, podawany był również we wlewie dożylnym. W 1. cyklu lek podawano w dniach 1 i 2 w dawce 8 mg/kg masy ciała (mc.) i następnie w dawce 16 mg/kg mc. raz w tygodniu dla pozostałych dawek pierwszych dwóch cykli, potem co 2 tygodnie (q2w) przez 4 cykle (C3-6) i następnie co 4 tygodnie (q4w) aż do zakończenia leczenia.

Natomiast deksametazon (d) stanowił składnik schematów w obydwu grupach: KdD i Kd, lek podawano doustnie (p.o.) lub dożylnie. Lek podawano w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 (pierwszy i drugi dzień każdego tygodnia cyklu, czyli w dzień podawania daratumumabu i dnia następnego). Dawka deksametazonu – 40 mg/tygodniowo (podzielona na dwa dni po 20 mg p.o. lub mg/kg mc. IV) była redukowana do 20 mg/tygodniowo u chorych w wieku ≥ 75 lat oraz z wcześniejszymi AEs związanymi z terapią deksametazonem, a także w przypadku zakończenia leczenia karfilzomibem.

Szczegółową rozpiskę schematów leczenia zastosowanych w ocenianych badaniach RCT przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Szczegółowy schemat podawania leków w badaniu *CANDOR*.

Schemat KdD5		Tydzień 1			Tydzień 2			Tydzień 3			Tydzień 4		
		D1	D2	D3-7	D8	D9	D10-14	D15	D16	D17-21	D22	D23	D24-28
Badanie *CANDOR*: schemat KdD (zgodny z zalecanym w *ChPL Kyprolis 2022*) vs Kd													
Karfilzomib 56													
IV [mg/m² pc.]	C1	20	20	–	56	56	–	56	56	–	–	–	–
	C: kolejne	56	56	–	56	56	–	56	56	–	–	–	–
Daratumumab													
IV [mg/kg mc.]	C1	8	8	–	16	–	–	16	–	–	16	–	–
	C2	16	–	–	16	–	–	16	–	–	16	–	–
	C3-6	16	–	–	–	–	–	16	–	–	–	–	–
	C≥7	16	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Deksametazon													
p.o. [mg] lub **IV** [mg/m² pc.]	C: wszystkie	20 [1]	20 [1]	–	20	20	–	20	20	–	40	–	–

1 w 1. i 2. dniu cyklu 1 deksametazon podawano dożylnie (IV), pozostałe podania leku można było podawać dożylnie lub doustnie (p.o.);
2 po 1 zmianie protokołu (27.03.2014) bortezomib można było podawać IV lub sc;
C – cykl; IV – dożylnie; mc. – masa ciała; pc. – powierzchnia ciała; p.o. – doustnie; Q4w – co 4 tygodnie; sc – podskórnie; T – tydzień;

W przypadku toksyczności związanej z leczeniem dawka karfilzomibu, pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu mogła być zmniejszona, natomiast redukcja dawki daratumumabu była zabroniona – możliwe było jedynie opóźnienie podania tego leku (podobnie jak pozostałych leków) do czasu ustąpienia AEs lub ich zmniejszenia do określonego stopnia. W przypadku wystąpienia IRR zagrażających życiu lub reakcji anafilaktycznych konieczne jest zakończenie leczenia. Szczegółowy opis modyfikacji dawkowania leków (redukcja dawki, opóźnienia czy zakończenie leczenia) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Modyfikacja dawkowania leków w badaniu *CANDOR*.

Badanie	Modyfikacja dawkowania leków
CANDOR	▪ Karfilzomib: pacjenci z wyjściową przewlekłą niewydolnością wątroby (łagodną, umiarkowaną): redukcja dawki o 25%: tj. 15 mg/m² pc. w dniach 1. i 2. cyklu 1. oraz 42 mg/m² pc. dnia 8. cyklu 1. i później; w przypadku ustąpienia zaburzeń czynności wątroby można rozważyć zwiększenie dawki ▪ Karfilzomib można zakończyć, czasowo opóźnić lub tymczasowo zmniejszyć dawkę w przypadku toksyczności związanej z leczeniem (wg opinii badacza); dawka pominięta nie jest nadrabiana; w przypadku konieczności opóźnienia leku o >6 tygodni z powodu nieustępującej toksyczności podawanie karfilzomibu należy całkowicie zakończyć ▪ Redukcja dawki karfilzomibu 56 mg/m² pc.: 1. redukcja → 45, 2. redukcja → 36, 3. redukcja → 27, 4. redukcja → 20 ▪ Jeśli redukcja dawki karfilzomibu wymagana jest w C1D1 lub C1D2 – badacz powinien skontaktować się z monitorem medycznym celem ustalenia dalszego postępowania przed podaniem dodatkowej dawki leku
	▪ Daratumumab: jeśli pierwsze 2 infuzje daratumumabu w dawce 8 mg/kg mc. są dobrze tolerowane (zdefiniowane jako brak IRR >1 stopnia), pierwszy wlew daratumumabu w dawce 16 mg/kg mc. zostanie podany z

Badanie	Modyfikacja dawkowania leków
	początkową szybkością 50 ml/godz. a następnie zwiększany o 50 ml/godzinę w odstępach 60-minutowych, zgodnie z tolerancją, do maksymalnej szybkości 200 ml/godzinę. Jeśli infuzje 8 mg/kg nie są dobrze tolerowane (zdefiniowane jako IRR >1 stopnia), dawkę można podzielić na 2 dni (po 500 ml każdego dnia) ▪ Modyfikacja dawki daratumumabu: zabroniona; w przypadku toksyczności związanej z leczeniem dozwolone opóźnienie dawki (podanie leku wstrzymane do czasu ustąpienia AEs w określonych zakresach); w przypadku IRR zagrażających życiu lub reakcji anafilaktycznych konieczne jest zakończenie leczenia (decyzja badacza) ▪ Redukcja dawki deksametazonu 40 mg (pacjenci ≤75 lat): 1. redukcja → 20, 2. redukcja → 12, 3. redukcja → 8; z 20 mg (pacjenci >75 lat): 1. redukcja → 12, 2. redukcja → 8, 3. redukcja → – ▪ W przypadku całkowitego wycofania deksametazonu pacjent zgodnie z protokołem mógł kontynuować leczenie karfilzomibem lub deksametazonem, wg przydziału randomizacji ▪ AEs niewymagające zmniejszenia dawki leków: nudności, wymioty lub biegunka stopnia 3 (które ustępują w ciągu 7 dni po odpowiednim leczeniu lekami przeciwwymiotnymi i/lub przeciwbiegunkowymi), hiperglikemia związana z deksametazonem stopnia 3, izolowane zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy stopnia 3, zmęczenie stopnia 3 (chyba że utrzymuje się przez > 7 dni), łysienie, hipogammaglobulinemia

W protokole badania zaznaczono, że w przypadku podawania karfilzomibu konieczna była dożylna hydratacja pacjentów przed (czasem również po) podaniu tego leku. Z kolei przed wlewem daratumumabu konieczna była premedykacja określonymi lekami, takimi jak deksametazon (w dwóch pierwszych dniach 1. cyklu), paracetamol (lub ekwiwalent dla kolejnych wlewów), lek przeciwhistaminowy i inhibitor leukotrienowy. Deksametazon podaje się przynajmniej 30 minut (ale nie więcej niż 4 godziny) przed wlewem karfilzomibu i w ciągu 1 do 3 godzin od podania daratumumabu.

W przypadku całkowitego zakończenia podawania karfilzomibu, można pominąć podanie deksametazonu w dni, w których nie podaje się daratumumabu (na podstawie oceny tolerancji sterydów przez pacjenta).

W badaniu dozwolone było również określone dozwolone i zabronione dodatkowe leczenie, które szczegółowo przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Premedykacja i leczenie towarzyszące (dozwolone i zabronione) – w badaniu *CANDOR*.

Badanie	Dodatkowe leczenie
CANDOR	▪ Premedykacja przed wlewem daratumumabu: 1-3 godziny przed wlewem leku: paracetamol 650-1000 mg p.o. lub IV, lek przeciwhistaminowy (difenhydramina 25-50 mg lub odpowiednik, p.o. lub IV) oraz inhibitor leukotrienowy (montelukast 10 mg p.o. lub odpowiednik); deksametazon jest również wymagany przed podaniem, podobnie jak wymagane jest podanie leków 1 dzień po wlewie daratumumabu (zwłaszcza u pacjentów z grup podwyższonego ryzyka oddechowych działań niepożądanych) ▪ Deksametazon podaje się przynajmniej 30 minut (ale nie więcej niż 4 godziny) przed wlewem karfilzomibu i w ciągu 1 do 3 godzin od podania daratumumabu ▪ U pacjentów z grupy KdD nie tolerujących 20 mg deksametazonu lub odpowiednika od cyklu ≥7. bez wcześniejszych IRR, premedykacja deksametazonem może być zmniejszona lub pominięta ▪ grupa Kd: hydratacja IV, 250 ml przed podaniem karfilzomibu, w trakcie 1. cyklu, a później w zależności od decyzji badacza; w grupie KdD hydratacja IV karfilzomibu nie była konieczna w dniu podawania daratumumabu; na dalszych etapach leczenia, hydratacja pacjentów jej wymagających (decyzja badacza)

Badanie	Dodatkowe leczenie
	▪ Dozwolone leczenie: w trakcie całego badania badacz może przepisać dodatkowe leki konieczne to zapewnienia odpowiedniej opieki medycznej, z wyjątkiem leków zabronionych
	▪ Leczenie towarzyszące: leki przeciwwirusowe w trakcie leczenia karfilzomibem i/lub daratumumabem (acyklowir, famcyklowir, walacyklowir); profilaktyka zakrzepowa: antykoagulant (np. kwas acetylosalicylowy); zatwierdzony środek obniżający stężenie kwasu moczowego (np. allopurinol) u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS) – wskazane nawadnianie pacjentów celem redukcji ryzyka TLS i poprawy czynności nerek; inhibitory pompy protonowej (omeprazol lub odpowiednik) w trakcie leczenia deksametazonem; u wszystkich pacjentów z objawami litycznego zniszczenia kości lub osteopenią zdecydowanie zaleca się jednoczesne stosowanie terapii poprawiającej zdrowie kości; w trakcie leczenia deksametazonem należy rozważyć profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovenci* (PJP) ▪ Inne dozwolone terapie: leki przeciwwirusowe, odpowiednie postępowanie medyczne w przypadku hiperglikemii, zapobieganie zaparciom (np. odpowiednie nawodnienie, dieta bogata w błonnik i środki zmiękczające stolec, jeśli konieczne), profilaktyczne leki przeciwwymiotne, z wyjątkiem kortykosteroidów, czynniki stymulujące tworzenie kolonii, erytropoetyna oraz transfuzja płytek krwi i krwinek czerwonych, loperamid zalecany w leczeniu biegunki, począwszy od momentu wystąpienia pierwszego wodnistego stolca. (nie zaleca się profilaktycznego stosowania loperamidu), odpowiednie nawodnienie zalecane w profilaktyce choroby nerek związanej ze szpiczakiem, dożylne immunoglobuliny mogą być podawane według uznania badacza zgodnie z lokalnymi wytycznymi, np. gdy niskie stężenie IgG w surowicy może powodować nawracające infekcje górnych dróg oddechowych
	▪ Leczenie zabronione: równoczesna terapia z lekiem przeciwnowotworowym (dostępnym na rynku lub będącym w fazie badań) lub napromieniowaniem dużych rezerw szpiku kostnego w celach paliatywnych lub terapeutycznych; długotrwałe stosowanie kortykosteroidów w chorobach nienowotworowych (np. astma, nieswoiste zapalenie jelit) równoważne dawce deksametazonu >4,0 mg/dobę lub prednizonu >20 mg/dobę; ▪ kortykosteroidy podawane krótkoterminowo (do 2 tygodni) w stanach nienowotworowych są dozwolone pod warunkiem, że skumulowana dawka wynosi <40 mg na tydzień odpowiednika deksametazonu; w przypadku konieczności krótkotrwałego stosowania kortykosteroidów przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub w skumulowanej dawce >40 mg na tydzień odpowiednika deksametazonu, należy skontaktować się z monitorem medycznym ▪ plazmafereza zabroniona w każdym momencie podczas przyjmowania leczenia; w przypadku osób wymagających plazmaferezy podczas leczenia w ramach badania należy najpierw podjąć wszelkie próby udokumentowania stanu choroby wg kryteriów IMWG, leczenie w ramach badania należy przerwać, a pacjent przejdzie do LTFU (długoterminowa obserwacja)

5.3.1 Czas trwania leczenia

W publikacji *Dimopoulos 2020* przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji o medianie około 17 miesięcy (data odcięcia danych do analizy: 14.07.2019 r.), a w publikacji *Usmani 2022* wyniki uaktualnione analizy dla okresu obserwacji o medianie wynoszącej około 27 miesięcy (data odcięcia danych: 15.07.2020 r.). Na etapie pierwszej analizy mediana okresu leczenia schematem KdD wyniosła 16,1 miesięcy, a schematem Kd – 9,3 miesięcy. W dłuższym okresie obserwacji (uaktualniona analiza) mediana czasu leczenia wydłużyła się do 18,3 miesięcy w grupie KdD i 9,3 miesięcy w grupie Kd. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Czas leczenia na poszczególnych etapach badania *CANDOR*.

Publikacja [DCO]	Grupa	Otrzymanie ≥1 dawki leku	Okres obserwacji	Czas leczenia
Dimopoulos 2020 [14.07.2019] Analiza główna	KdD	308/312 (98,7%)	Mediana 16,9 mies. (95% CI: 16,7; 17,5; IQR: 15,9; 18,6)	Mediana 16,1 mies. (IQR: 6,5; 17,7) [1]
	Kd	153/154 (99,3%)	Mediana 16,3 mies. (95% CI: 15,9; 16,7; IQR: 12,1; 17,6)	Mediana 9,3 tyg. (IQR: 3,5; 16,4) [2]
Usmani 2022 [15.07.2020] Analiza uaktualniona	KdD		Mediana 27,8 mies. (IQR: 25,6; 29,5)	Mediana 18,3 mies. (IQR: 6,5; 28,0)
	Kd		Mediana 27,0 (IQR: 13,2; 28,6)	Mediana 9,3 mies. (IQR: 3,5; 21,5)

1 przeliczono z wartości podanych w tygodniach: 70,1 tyg. (IQR: 28,1; 77,1);
2 przeliczono z wartości podanych w tygodniach: 40,3 tyg. (IQR: 15,3; 71,4);
DCO – data odcięcia danych (z ang. *Data Cut-Off*).

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *CANDOR* głównym ocenianym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Dodatkowymi punktami końcowymi, rozpatrywanymi w badaniu było przeżycie całkowite, ocena odpowiedzi na leczenie (ocena odsetka pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź, poszczególnych kategorii odpowiedzi, czasu do uzyskania danej odpowiedzi czy czasu jej trwania), a także ocena jakości życia pacjentów oraz bezpieczeństwo. Definicje tych punktów końcowych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Definicje punktów końcowych ocenianych w ramach badania *CANDOR*.

Punk końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	▪ Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny ▪ Progresję choroby oceniała niezależna, zaślepiona komisja, według kryteriów zdefiniowanych poniżej w ramach kategorii odpowiedzi na leczenie
Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*)	▪ Czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny
Czas do progresji (TTP, ang. *time to progression*)	▪ Czas od randomizacji do progresji choroby
Odpowiedź na leczenie: kategorie odpowiedzi	▪ Odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG-URC (*International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria for Multiple Meyeloma*); ocenę wykonywała niezależna, zaślepiona komisja ▪ Wyróżniono następujące kategorie odpowiedzi: • rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR, z ang. *stringent complete response*); zdefiniowana przez spełnienie wszystkich kryteriów: ujemny wynik testu immunofiksacji w surowicy oraz moczu, zanik obecności zmian plazmocytowych (ang. *plasmocytomas*) w tkankach miękkich, <5% plazmocytów w szpiku kostnym, normatywne stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy oraz brak komórek klonalnych w szpiku kostnym (stosunek łańcuchów kappa/lambda ≤4:1 lub ≥1:2, pomiar wymagał minimum 100 komórek plazmocytowych); • całkowita odpowiedź (CR, z ang. *complete response*), zdefiniowana przez spełnienie wszystkich kryteriów: ujemny wynik testu immunofiksacji w surowicy oraz moczu, zanik obecności plazmocytów w tkankach miękkich, <5% plazmocytów w szpiku kostnym • bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR, z ang. *very good partial response*), zdefiniowana przez następujące kryteria: białko M wykrywalne w surowicy lub osoczu metodą immunofiksacji, ale nie elekteroforezy, oraz ≥90% zmniejszenie stężenia białka M w surowicy i stężenie białka M w moczu <100 mg/24h • częściowa odpowiedź (PR, z ang. *partial response*), zdefiniowana przez następujące kryteria: ≥50% zmniejszenie stężenia białka M w surowicy oraz zmniejszenie stężenia białka M w moczu o ≥90% lub do <200 mg/24h; w przypadku obecnych wyjściowo zmian plazmocytowych (ang. *plasmocytomas*) w tkankach miękkich, wymagano zmniejszenia ich rozmiaru o ≥50% • choroba stabilna: brak spełnienia kryteriów sCR, CR, VGPR, PR oraz progresji choroby (zdefiniowanej poniżej)

Punk końcowy	Definicja
	• progresja choroby (PD, z ang. *progressive disease*): spełnienie przynajmniej jednego z kryteriów: zwiększenie o 25% od wartości wyjściowej stężenia białka M w surowicy (absolutna zmiana musiała wynosić ≥0,5 g/dl) lub białka M w moczu (zwiększenie o ≥200 mg/24h); wyraźny rozwój nowych zmian w kościach lub w tkankach miękkich, lub wyraźne zwiększenie rozmiaru już istniejących zmian; rozwój hiperkalcemii (skorygowane stężenie wapnia w osoczu >11,5 mg/dl lub 2,75 mmol/l) wyjaśniony jedynie przez aktywność choroby nowotworowej ▪ Ocenę odpowiedzi prowadzono wśród pacjentów z wyjściowo mierzalną chorobą, zdefiniowaną przez obecność przynajmniej jednego z wymienionych czynników: stężenie białka M w surowicy ≥1 g/dl (w przypadku szpiczaka IgG) lub ≥0,5 g/dl (w przypadku szpiczaka IgA, IgD, IgE), lub stężenie białka M w moczu ≥200 mg/24h. Z wyjątkiem oceny CR, pacjenci z mierzalną chorobą jedynie w testach SPEP (elektroforeza białek surowicy) byli oceniani w testach SPEP, natomiast pacjenci z chorobą mierzalną jedynie według testów UPEP (elektroforeza białek w moczu) – w testach UPEP ▪ Stwierdzenie progresji choroby wymagało potwierdzenia w dwóch kolejnych pomiarach; ponadto, stwierdzenie stężenia białka M w surowicy ≥1 g/dl było wystarczające do stwierdzenia progresji, jeśli wyjściowa wartość tego parametru wynosiła ≥5 g/dl
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*)	▪ odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź sCR, CR, VGPR lub PR (w ocenie niezależnej komisji)
Odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-)	▪ Uzyskanie CR lub sCR, przy jednoczesnym stwierdzeniu braku minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*) w ocenie NGS (sekwencjonowanie następnej generacji, ang. *next-generation sequencing*) na poziomie 10^{-5}
Odpowiedź na leczenie: czas do uzyskania odpowiedzi	▪ Czas od randomizacji do pierwszego stwierdzenia PR lub lepszej odpowiedzi, potwierdzonej w kolejnym pomiarze
Odpowiedź na leczenie: czas trwania odpowiedzi	▪ Czas od pierwszego uzyskania odpowiedzi PR lub lepszej, do progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (ocena wśród pacjentów uzyskujących odpowiedź PR lub lepszą)
Ocena jakości życia: zmiana wyniku wskaźnika GHS/QoL, odsetek pacjentów z istotną poprawą jakości życia	▪ W badaniu oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – oceniano wynik wskaźnika ogólnej jakości życia GHS/QoL. Ogółem, wynik wskaźnika mieścił się w zakresie od 0-100 punktów, większy oznaczał poprawę jakości życia. Minimalna istotna różnica w wyniku kwestionariusza, przyjęta w badaniu, wynosiła 5 punktów (szczegóły kwestionariusza przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy) ▪ Zmianę wskaźnika GHS/QoL zdefiniowano jako punktową zmianę od wartości wyjściowej tego parametru, wśród pacjentów z dostępnym przynajmniej jednym wynikiem pomiaru jakości życia poza wyjściowym ▪ Istotną poprawę jakości życia pacjentów zdefiniowano jako uzyskanie poprawy wskaźnika GHS/QoL o przynajmniej 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej

Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT (pacjentów poddanych randomizacji, N = 312 vs N = 154, KdD vs Kd), z wyjątkiem oceny jakości życia, którą prowadzono wśród chorych poddanych randomizacji, którzy mieli przynajmniej 1 (poza wyjściowym) wynik oceny jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (N = 281 vs N = 128). Ocena odpowiedzi oraz progresji choroby była prowadzona przez zaślepioną, niezależną komisję – autorzy podali również, że w ramach analizy wrażliwości

prowadzono również ocenę lokalną, bez zaślepienia oraz ocenę centralną przy pomocy algorytmu komputerowego, ale wyniki tych analiz wrażliwości nie zostały przedstawione w opublikowanych źródłach.

W ramach analizy zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych, w celu uniknięcia błędu wynikającego z testowania kilku punktów końcowych w tej samej próbie: w pierwszej kolejności oceniano PFS, a w przypadku uzyskania istotnego wyniku testowano kolejno dodatkowe punkty końcowe (w kolejności ORR, CR MRD-, OS). Ocenę istotności różnic pomiędzy grupami w PFS oraz OS wykonano stosując stratyfikowany test log-rank, uwzględniając czynniki stratyfikacji zastosowane również podczas procedury randomizacji: stadium choroby według ISS (ang. *international staging system*, 1 lub 2 vs 3), stosowanie wcześniej inhibitorów proteasomu (tak vs nie), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs ≥2) oraz wcześniejsze leczenie przeciwciałami CD38 (tak vs nie). Funkcje przeżycia dla obu tych punktów końcowych estymowano przy pomocy metody Kaplan-Meiera, natomiast wartość HR w porównaniu obu grup obliczano przy pomocy stratyfikowanego (wspomniane wyżej czynniki) modelu regresji Cox'a (nie odnotowano odstępstw od założenia proporcjonalności hazardów, więc model ten mógł zostać wykorzystany w obliczeniach). Porównanie analizowanych grupy w przypadku oceny dychotomicznych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie) wykonano przy pomocy metody Cochran-Mantel-Haenszel'a, obliczając ilorazy szans pojawienia się ocenianych efektów (w obliczeniach wykorzystano stratyfikację z użyciem tych samych czynników, co przy randomizacji oraz obliczeniach HR).

W ramach analizy głównej wykonano również wstępnie zaplanowaną ocenę głównego punktu końcowego w podgrupach chorych wyróżnionych względem charakterystyk wyjściowych i demograficznych – dodatkowe analizy w podgrupach przedstawiono również w osobnych publikacjach, zarówno dla oceny PFS jak i dodatkowych punktów końcowych (szczegóły zaprezentowano w rozdziałach poświęconych opisom danych punktów końcowych). Ogółem w publikacji *Quach 2021* precyzowano, że analiza według wcześniejszych liczby linii leczenia była zaplanowana (*pre-planned*), natomiast analizy względem wcześniejszego stosowania lub oporności na leczenie lenalidomidem lub bortezomibem/iksazomibem miały charakter *post hoc*.

W prowadzonych obliczeniach brakujące dane odnośnie dat wystąpienia zdarzeń niepożądanych, stosowania dodatkowych leków oraz daty zgonów były imputowane według ustalonych reguł. W szczególności, jako datę zgonu (w przypadku brakujących danych) przyjmowano 1 dzień danego miesiąca, jeśli wiadomo było, że data zgonu nastąpiła później niż miesiąc po dacie ostatniej oceny, gdy pacjent pozostawał przy życiu, lub przyjmowano następny dzień po dacie ostatniej oceny, gdy pacjent pozostawał przy życiu, gdy wiadomo było, że zgon nastąpił w tym samym miesiącu.

Moc badania określono na 90%, przy założeniu uzyskania 188 zdarzeń progresji lub zgonu. Wyniki głównej analizy przedstawiono w publikacji *Dimopoulos 2020* – w momencie odcięcia danych 14 lipca 2019 roku, po uzyskaniu łącznie 178 zdarzeń progresji lub zgonu. W ramach tej analizy uznano, że badanie uzyskało oceniany główny punkt końcowy (odnotowanie istotnego efektu PFS), a mediany okresu obserwacji dla oceny PFS wyniosły 16,9 (IQR: 15,9; 18,6) miesięcy w grupie KdD oraz 16,3 (IQR: 12,1; 17,6) w grupie Kd. Uaktualnione wyniki analizy z dłuższego o około 11 miesięcy okresu obserwacji przedstawiono w publikacji *Usmani 2022* – odcięcie danych w tej analizy wykonano 15 czerwca 2020 roku, a mediana okresu obserwacji dla oceny PFS wyniosła w grupach KdD oraz Kd odpowiednio 27,8 (IQR: 25,6; 29,5) vs 27,0 (IQR: 13,2; 28,6) miesięcy. W momencie przeprowadzenia uaktualnionej analizy odnotowano łącznie 225 zdarzeń progresji lub zgonu.

5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W tabeli poniże podsumowano wyniki oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu *CANDOR*. Wyniki przedstawiono zarówno z okresu obserwacji raportowanego w głównej analizie (publikacja *Dimopoulos 2020*), jak i z dłuższego okresu obserwacji przedstawionego w publikacji *Usmani 2022*.

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); KdD vs Kd; badanie *CANDOR*.

Oceniany parametr	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
PFS, odcięcie danych: 14 lipca 2019^ (*Dimopoulos 2020*)	110/312 (35%)	NO (NO; NO)	68/154 (44%)	15,8 (12,1; NO)	**0,63 (0,46; 0,85) p = 0,0027**
PFS, odcięcie danych: 15 czerwca 2020^^ (*Usmani 2022*)	140/312 (45%)	28,6 (22,7; NO)	85/154 (55%)	15,2 (11,1; 19,9)	**0,59 (0,45; 0,78) p < 0,0001**
18-miesięczne PFS (*Dimopoulos 2020*)	62% (95% CI: 55,4%; 67,1%)		43% (95% CI: 32,4%; 52,8%)		-

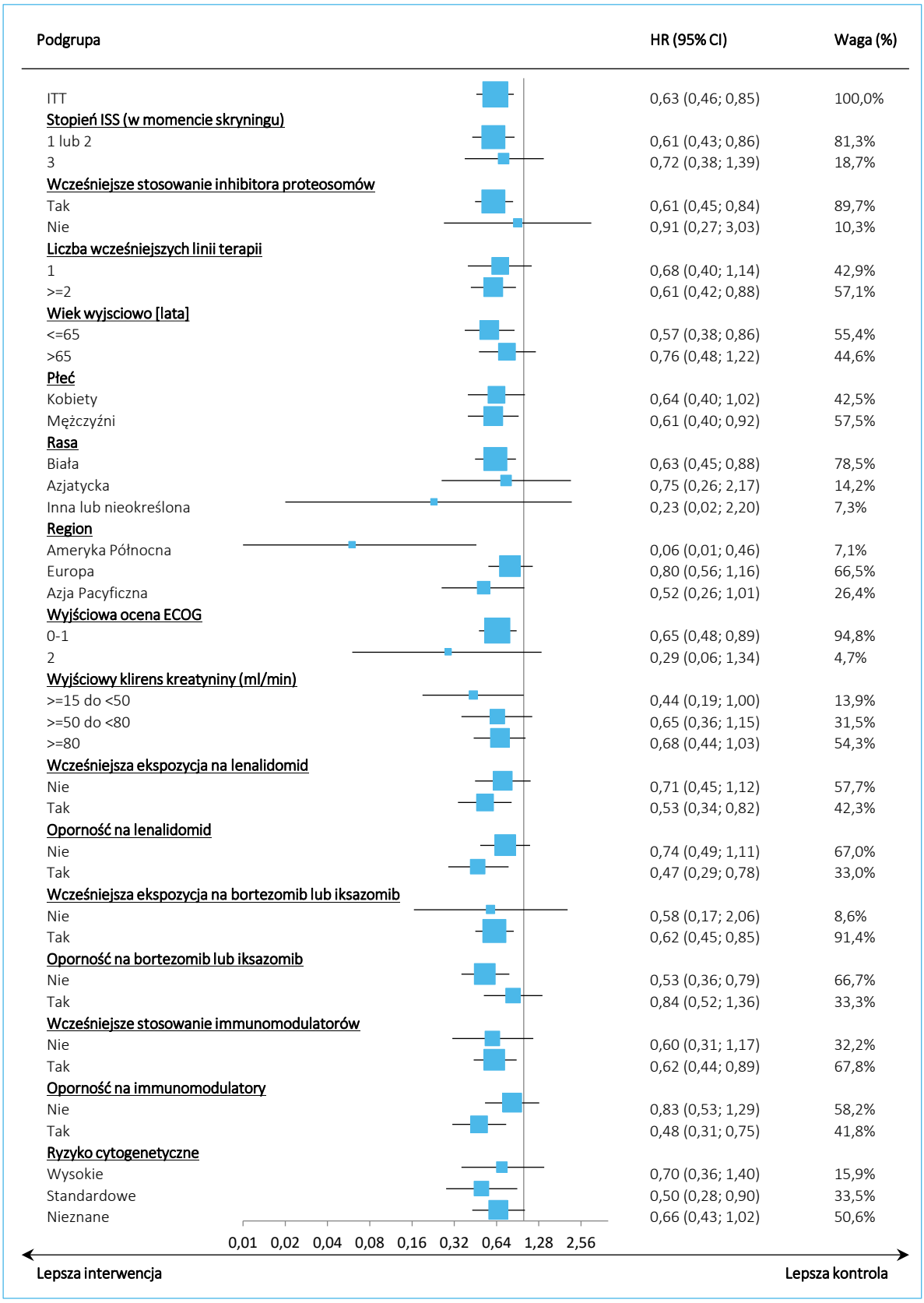
^ mediana FU [miesiące] KdD vs Kd: 16,9 (95% CI: 16,7; 17,5; IQR: 15,9; 18,6) vs 16,3 (95% CI: 15,9; 16,7; IQR: 12,1; 17,6);
^^ mediana FU [miesiące] KdD vs Kd: 27,8 (IQR: 25,6; 29,5) vs 27,0 (IQR: 13,2; 28,6)

W ramach głównej analizy mediana PFS nie została osiągnięta w grupie chorych otrzymujących KdD, natomiast w grupie kontrolnej otrzymującej schemat Kd wyniosła 15,8 (95% CI: 12,1; NO) miesięcy. Ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie zmniejszone w grupie chorych leczonych schematem KdD: HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,85), p = 0,0027. Półtoraroczne przeżycie wolne od progresji (wartość estymacji krzywej Kaplan-Meiera) wyniosło 62% (95% CI: 55,4%; 67,1%) w grupie KdD, natomiast w grupie kontrolnej było niższe i wyniosło 43% (95% CI: 32,4%; 52,8%).

W uaktualnionej ocenie potwierdzono korzystny, istotny efekt terapii KdD – mediana PFS była wyższa w grupie ocenianej interwencji o ponad 12 miesięcy w porównaniu z grupą otrzymującą schemat Kd: 28,6 (95% CI: 22,7; NO) vs 15,2 (95% CI: 11,1; 19,9), HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,78), p < 0,0001.

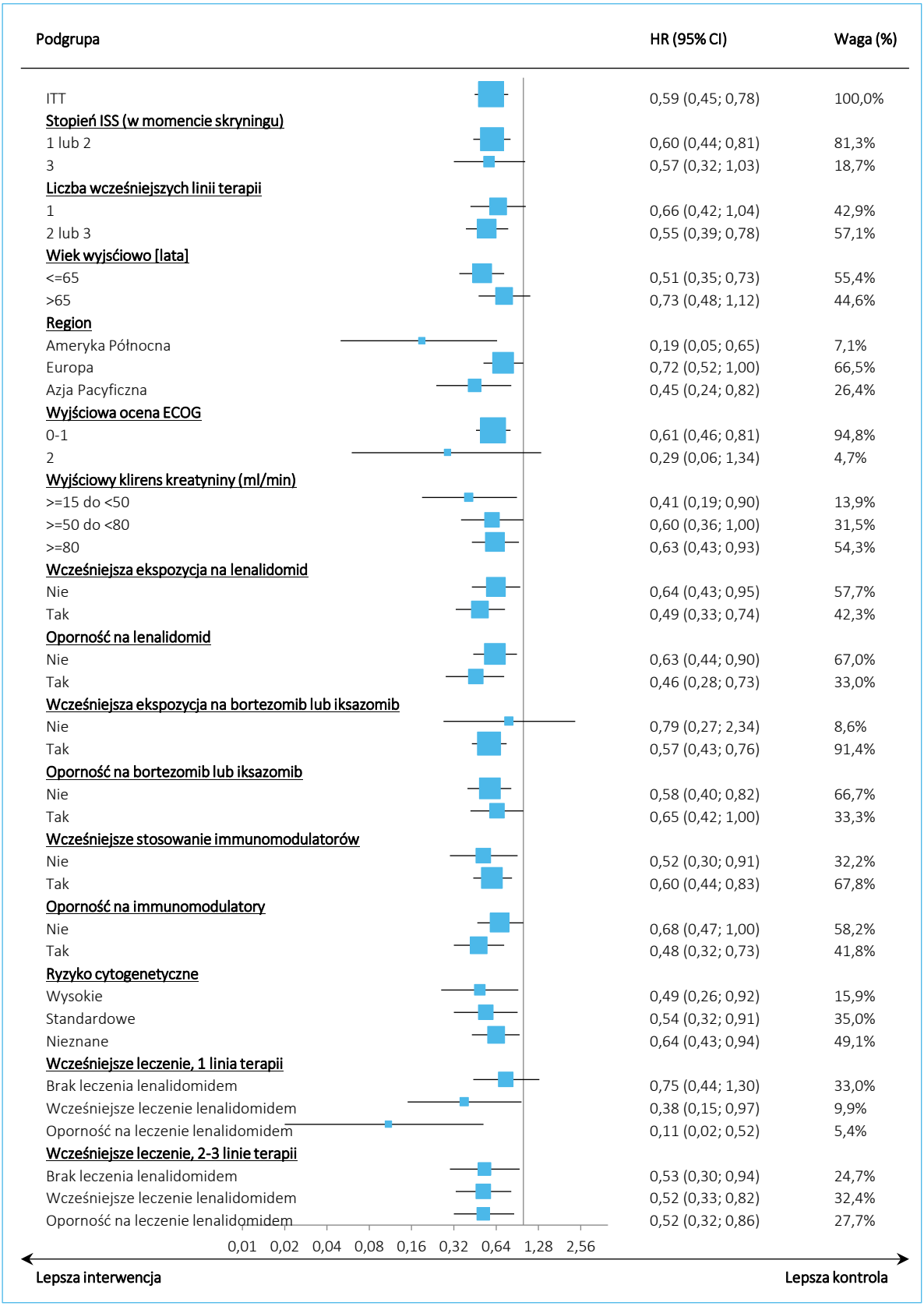
W publikacji *Dimopoulos 2020* przedstawiono również wyniki analiz w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk klinicznych oraz demograficznych – dane te podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Dimopoulos 2020*).



Ogółem, w analizowanych podgrupach obserwowano spójne wyniki, kierunek efektu zgodny z analizą w całej populacji – ryzyko progresji choroby lub zgonu było liczbowo mniejsze wśród pacjentów otrzymujących schemat KdD, niezależnie od ocenianej podgrupy. W większości analizowanych podgrup efekt był również istotny statystycznie – autorzy analizy podkreślili, że w przypadku podgrup chorych otrzymujących wcześniej lenalidomid oraz opornych na wcześniejsze leczenie lenalidomidem, mediana PFS nie została osiągnięta w grupie KdD (w obu przypadkach NO [95% CI: 18,5; NO]), podczas gdy w grupie kontrolnej była osiągana (odpowiednio 12,1 [95% CI: 8,4; 15,3] oraz 15,8 [95% CI: 12,1; NO] miesięcy). Z kolei, w podgrupach chorych nie otrzymujących wcześniej lenalidomidu lub bez oporności na leczenie tym lekiem, zarówno u pacjentów otrzymujących KdD, jak i chorych otrzymujących schemat Kd mediana PFS nie została osiągnięta, a różnice pomiędzy grupami nie przekroczyły znamienności statystycznej.

Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), uaktualniona analiza w podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).



Obserwacje w przypadku analizy w podgrupach wykonanej w ramach uaktualnionej oceny PFS były analogiczne, jak te w ramach analizy podstawowej – niezależnie od podgrupy, ryzyko progresji choroby lub zgonu było liczbowo niże u pacjentów otrzymujących schemat KdD, i w większości przypadków obserwowano istotne statystycznie wyniki. Generalnie uaktualnione wyniki wzmocniły wnioskowanie na temat skuteczności schematu KdD (pogłębienie różnic między grupami), jedynie w nielicznych mało liczebnych podgrupach różnice na korzyść KdD nie przekroczyły znamienności statystycznej.

W ramach uaktualnionej oceny PFS przedstawiono również wyniki w podziale na podgrupy wyróżnione pod względem obecnego ryzyka cytogenetycznego. Informacje te przedstawiono w publikacji *Landgren 2022* (odcięcie danych 15 czerwca 2020, jak w publikacji *Usmani 2022*) i podsumowano w tabeli poniżej.

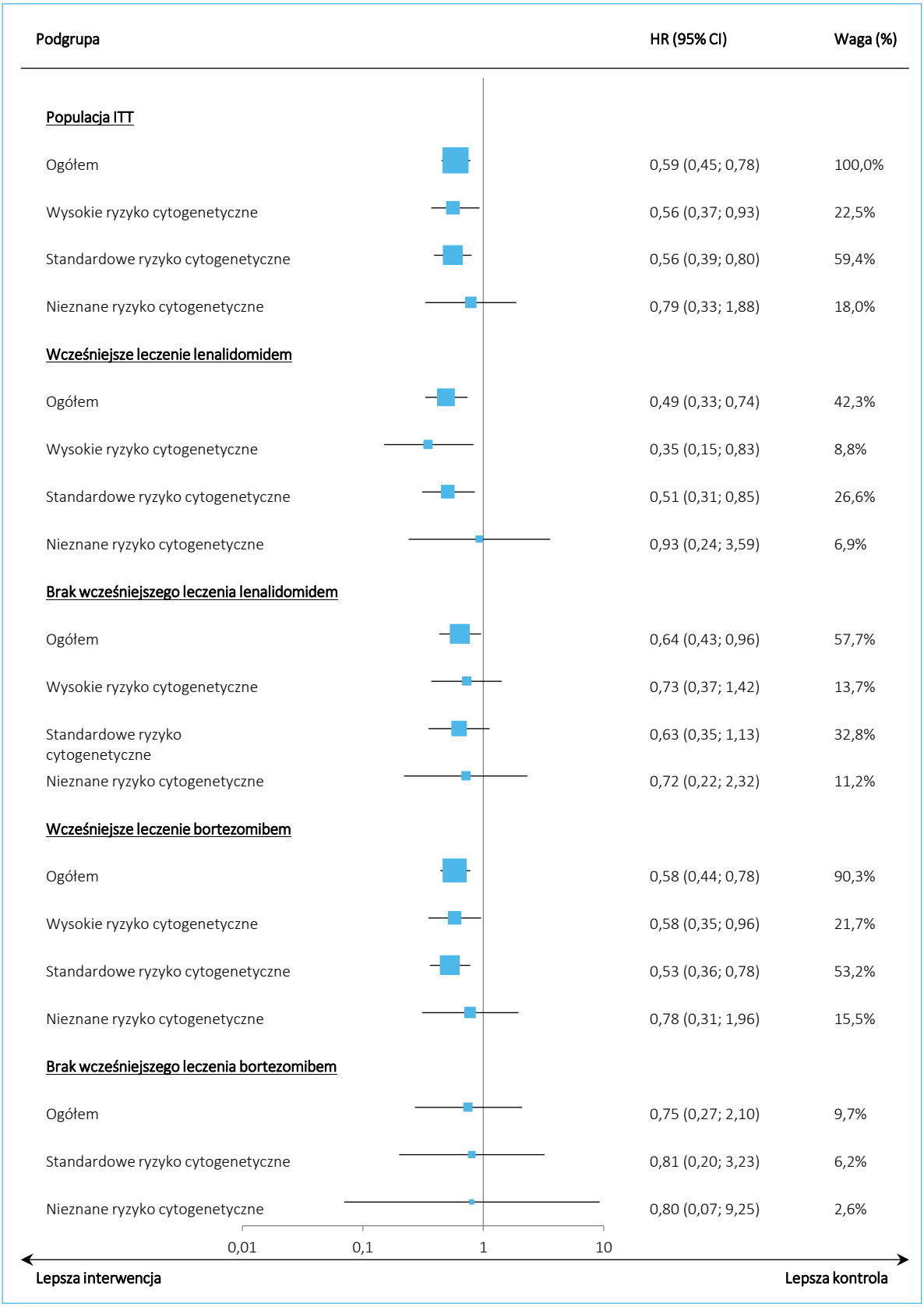
Tabela 23. Przeżycie wolne od progresji choroby w wybranych podgrupach chorych, uaktualniona analiza; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*).

Podgrupa	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	mediana (95% CI)	n/N (%)	mediana (95% CI)	
Populacja ITT					
Ogółem	140/312 (44,9%)	28,6 (22,7; NO)	85/154 (55,2%)	15,2 (11,1; 19,9)	**0,59 (0,45; 0,78)**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	45/69 (65,2%)	11,2 (6,5; 17,0)	26/36 (72,2%)	7,4 (3,3; 11,1)	**0,56 (0,37; 0,93)**
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	69/178 (38,8%)	NO (26,3; NO)	51/99 (51,5%)	16,6 (12,3; 28,0)	**0,56 (0,39; 0,80)**
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	26/65 (40,0%)	NO (21,7; NO)	8/19 (42,1%)	NO (9,9; NO)	0,79 (0,33; 1,88)
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem					
Ogółem	57/123 (46,3%)	25,9 (20,3; NO)	47/74 (63,5%)	11,1 (7,6; 14,9)	**0,49 (0,33; 0,74)**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	14/26 (53,8%)	22,6 (6,5; NO)	12/15 (80,0%)	9,3 (3,3; 12,0)	**0,35 (0,15; 0,83)**
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	32/72 (44,4%)	28,1 (18,5; NO)	32/52 (61,5%)	12,3 (7,6; 15,7)	**0,51 (0,31; 0,85)**
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	11/25 (44,0%)	NO (4,2; NO)	3/7 (42,9%)	21,7 (2,1; NO)	0,93 (0,24; 3,59)
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem					
Ogółem	83/189 (43,9%)	NO (19,2; NO)	38/80 (47,5%)	21,3 (14,6; NO)	**0,64 (0,43; 0,96)**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	31/43 (72,1%)	10,3 (5,8; 16,8)	14/21 (66,7%)	4,7 (1,9; 19,9)	0,73 (0,37; 1,42)
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	37/106 (34,9%)	NO (27,4; NO)	19/47 (40,4%)	28,0 (16,6; NO)	0,63 (0,35; 1,13)
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	15/40 (37,5%)	NO (18,7; NO)	5/12 (41,7%)	NO (7,4; NO)	0,72 (0,22; 2,32)
Wcześniejsze leczenie bortezomibem					

Podgrupa	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	mediana (95% CI)	n/N (%)	mediana (95% CI)	
Ogółem	132/287 (46,0%)	27,4 (21,7; NO)	77/134 (57,5%)	13,9 (9,9; 17,5)	**0,58 (0,44; 0,78)**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	44/67 (65,7%)	10,4 (6,5; 16,8)	25/34 (73,5%)	8,4 (3,3; 11,1)	**0,58 (0,35; 0,96)**
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	63/162 (38,9%)	NO (25,0; NO)	46/86 (53,5%)	15,7 (12,1; 28,0)	**0,53 (0,36; 0,78)**
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	25/58 (43,1%)	NO (18,7; NO)	6/14 (42,9%)	21,7 (5,7; NO)	0,78 (0,31; 1,96)
Brak wcześniejszego leczenia bortezomibem					
Ogółem	8/25 (32,0%)	NO (20,3; NO)	8/20 (40,0%)	NO (11,1; NO)	0,75 (0,27; 2,10)
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	1/2 (50,0%)	NO (18,0; NO)	1/2 (50,0%)	NO (3,3; NO)	-
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	6/16 (37,5%)	NO (15,8; NO)	5/13 (38,5%)	NO (7,7; NO)	0,81 (0,20; 3,23)
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	1/7 (14,3%)	NO (3,7; NO)	2/5 (40,0%)	NO (11,1; NO)	0,80 (0,07; 9,25)

W każdej z rozpatrywanych podgrup kierunek efektu wskazywał spójnie na zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u chorych otrzymujących KdD, ale w niektórych podgrupach różnice nie przekroczyły znamienności statystycznej. W całej analizowanej populacji (ITT), schemat KdD niezależnie od ryzyka cytogenetycznego istotnie zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie – wyjątek stanowiła stosunkowo mało liczna podgrupa o nieznanym ryzyku cytogenetycznym, gdzie nie odnotowano istotnych różnic. Podobne wyniki odnotowano wśród chorych wcześniej leczonych lenalidomidem oraz bortezomibem, natomiast w podgrupach bez takiego leczenia w większości przypadków różnice pomiędzy interwencjami nie przekroczyły progu znamienności statystycznej w podgrupach wyróżnionych dodatkowo względem ryzyka cytogenetycznego, co mogło wynikać z ich małej liczebności.

Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby w wybranych podgrupach chorych, uaktualniona analiza; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*).



5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki analizy przeżycia prowadzonej w ramach badania *CANDOR* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS); KdD vs Kd; badanie *CANDOR*.

Oceniany parametr	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
Dimopoulos 2020^	59/312 (18,9%)	NO	36/154 (23,4%)	NO	0,75 (0,49; 1,13) p = 0,1672
Usmani 2022^^	89/312 (29%)	NO	51/154 (33%)	NO	-
18-miesięczne OS (*Dimopoulos 2020*)	80% (74,6%; 84,2%)		74% (65,9%; 81,1%)		-

^ mediana FU dla OS [miesiące] KdD vs Kd: 17,2 (IQR: 16,3; 18,7) vs 17,1 (IQR: 16,2; 18,7);
^^ mediana FU dla OS [miesiące] KdD vs Kd: 27,8 (IQR: 25,6; 29,5) vs 27,0 (IQR: 13,2; 28,6);

Zarówno w ramach analizy podstawowej (mediana okresu obserwacji 17,2 miesiąca w KdD i 17,1 w Kd, łącznie odnotowano 95 zgonów), jak i analizy w dłuższym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji 27,8 miesiąca w KdD i 27,0 w Kd, łącznie odnotowano 140 zgonów), mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w żadnej z rozpatrywanych grup, dane więc nie były wystarczająco dojrzałe by wiarygodnie ocenić różnice w przeżyciu pacjentów otrzymujących oba analizowane schematy. Niemniej jednak autorzy w *Dimopoulos 2020* przedstawili wynik HR dla porównania KdD vs Kd: 0,75 (95% CI: 0,49; 1,13) – wynik ten nie był istotny statystycznie (p = 0,1672). W publikacji tej przedstawiono również oszacowane 18-miesięczne OS, które wyniosło 80% (95% CI: 74,6%; 84,2%) w grupie KdD oraz 74% (95% CI: 65,9%; 81,1%) w grupie kontrolnej (Kd).

5.4.3 Czas do progresji (TTP)

Informacje o czasie do progresji (TTP) przedstawiono w głównej publikacji badania *CANDOR*, natomiast dodatkowe, bardziej szczegółowe wyniki dla tego punktu końcowego raportowano w publikacji *Usmani 2022*. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Czas do progresji choroby (TTP); KdD vs Kd; badanie *CANDOR*.

Oceniany parametr	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
Odcięcie danych: 14 lipca 2019^ (*Dimopoulos 2020*)	-	NO (NO; NO)	-	17,5 (13,2; NO)	-

Oceniany parametr	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
Odcięcie danych: 15 czerwca 2020^^ (*Usmani 2022*)	111/312 (35,6%)	NO (28,1; NO)	78/154	15,7 (12,0; 21,7)	**0,50 (0,37; 0,67)**

^ mediana FU [miesiące] KdD vs Kd: 16,9 (95% CI: 16,7; 17,5; IQR: 15,9; 18,6) vs 16,3 (95% CI: 15,9; 16,7; IQR: 12,1; 17,6);
^^ mediana FU [miesiące] KdD vs Kd: 27,8 (IQR: 25,6; 29,5) vs 27,0 (IQR: 13,2; 28,6)

W analizie przedstawionej w publikacji *Dimopoulos 2020* mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w grupie KdD, natomiast w grupie Kd wyniosła 17,5 (95% CI: 13,2; NO) miesięcy. W dłuższym okresie obserwacji (*Usmani 2022*) mediana TTP wciąż nie została osiągnięta w grupie KdD: NO (95% CI: 28,1; NO), natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 15,7 (95% CI: 12,0; 21,7) miesięcy – schemat KdD istotnie wydłużał czas do progresji choroby: HR = 0,50 (95% CI: 0,37; 0,67).

Autorzy publikacji *Usmani 2022*, prezentującej wyniki z dłuższego okresu obserwacji, podali również wyniki oceny czasu do progresji choroby w wybranych podgrupach chorych – dane te zebrano w tabeli poniżej.

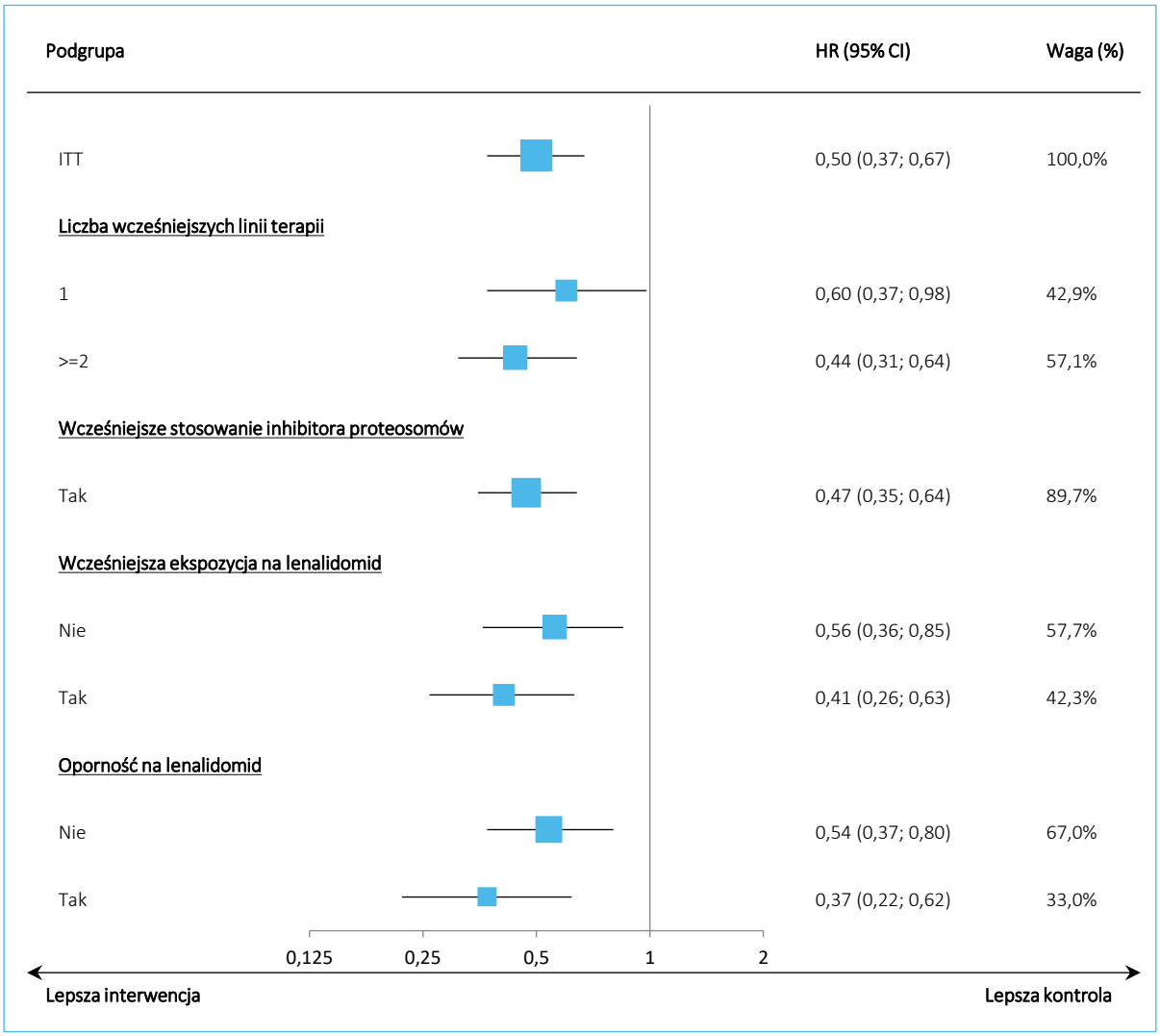
Tabela 26. Czas do progresji choroby (TTP) w dłuższym okresie obserwacji, analiza w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).

Oceniany parametr	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
1 wcześniejsza linia leczenia	43/133 (32,3%)	NO (NO; NO)	27/67 (40,3%)	24,0 (11,1; NO)	**0,60 (0,37; 0,98)**
≥2 wcześniejsze linie leczenia	68/179 (38,0%)	NO (22,7; NO)	51/87 (58,6%)	14,6 (8,7; 17,5)	**0,44 (0,31; 0,64)**
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów proteasomów	101/279 (36,2%)	NO (27,4; NO)	74/139 (53,2%)	15,3 (11,1; 19,9)	**0,47 (0,35; 0,64)**
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	65/189 (34,4%)	NO (27,4; NO)	34/80 (42,5%)	22,2 (15,8; NO)	**0,56 (0,36; 0,85)**
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	46/123 (37,4%)	NO (24,4; NO)	44/74 (59,5%)	12,0 (7,7; 15,3)	**0,41 (0,26; 0,63)**
Brak oporności na lenalidomid	74/213 (34,7%)	NO (27,4; NO)	45/99 (45,5%)	20,3 (15,2; NO)	**0,54 (0,37; 0,80)**
Oporność na lenalidomid	37/99 (37,4%)	NO (24,2; NO)	33/55 (60,0%)	11,1 (7,4; 14,9)	**0,37 (0,22; 0,62)**

Analiza w podgrupach potwierdziła wynik głównej analizy – w każdym rozpatrywanym przypadku obserwowane ryzyko progresji choroby było niższe u pacjentów otrzymujących schemat KdD, a różnice wobec schematu Kd były znamienne statystycznie.

Wyniki analizy w podgrupach podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 6. Czas do progresji choroby (TTP) w dłuższym okresie obserwacji, analiza w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).



W ramieniu KdD 106 (34%) pacjentów otrzymało kolejną linie leczenia przeciwszpiczakowego, natomiast w Kd – 83 (54%). Pierwsze kolejne schematy leczenia były zbliżone pomiędzy ramionami, z wyjątkiem tego, że w ramieniu KdD w kolejnej linii rzadziej stosowano schemat zawierający leczenie anty-CD38 (5 [2%] vs 27 [18%]). Łącznie na którymkolwiek etapie kolejnego leczenia daratumumab lub izatuksymab otrzymało 9 (3%) chorych w KdD i 32 (21%) w Kd.

5.4.1 Czas do kolejnej linii leczenia (TTNT)

W badaniu *CANDOR* (publikacja *Usmani 2022*) przedstawiono również dane odnośnie czasu do kolejnej linii leczenia stosowanej po progresji choroby (TTNT, ang. *time to next treatment*) – punktu końcowego, w którym nie uwzględniano zdarzeń zgonów. Wyniki oceny tak zdefiniowanego punktu końcowego w populacji ITT podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Czas do kolejnej linii leczenia, KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).

Oceniany parametr	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
Odcięcie danych: 15 czerwca 2020^ (*Usmani 2022*)					
ITT	107/312 (34,3%)	NO (30,1; NO)	84/154 (54,5%)	18,1 (13,6; 25,0)	**0,47 (0,35; 0,63)**

^ mediana FU [miesiące] KdD vs Kd: 27,8 (IQR: 25,6; 29,5) vs 27,0 (IQR: 13,2; 28,6).

Mediana czasu do zastosowania kolejnej linii leczenia nie została osiągnięta w grupie pacjentów otrzymujących schemat KdD, natomiast w grupie kontrolnej (Kd) wynosiła 18,1 (95% CI: 13,6; 25,0) miesięcy. Zastosowanie schematu KdD w porównaniu ze schematem Kd istotnie zmniejszało ryzyko konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia pacjenta: HR = 0,47 (95% CI: 0,35; 0,63).

Autorzy analizy przedstawili również wyniki oceny czasu do kolejnej linii leczenia w wybranych podgrupach chorych – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Czas do kolejnej linii leczenia, analiza w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).

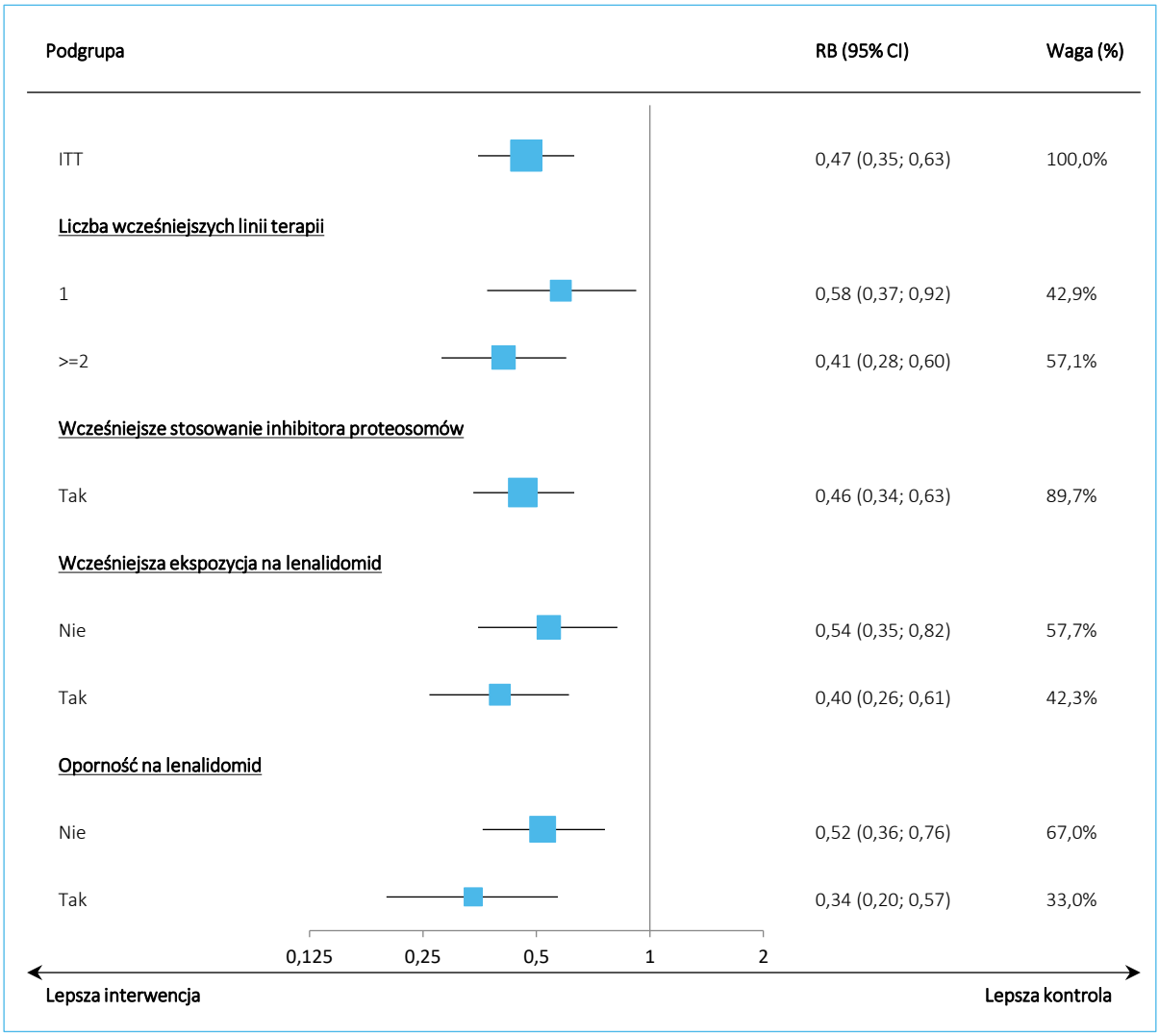
Oceniany parametr	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
1 wcześniejsza linia leczenia	45/133 (33,8%)	NO (28,7; NO)	31/67 (46,3%)	25,6 (13,4; NO)	**0,58 (0,37; 0,92)**
≥2 wcześniejsze linie leczenia	62/179 (34,6%)	NO (28,2; NO)	53/87 (60,9%)	16,2 (10,4; 20,0)	**0,41 (0,28; 0,60)**
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów proteasomów	96/279 (34,4%)	NO (28,8; NO)	77/139 (55,4%)	17,8 (13,5; 20,0)	**0,46 (0,34; 0,63)**
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	62/189 (32,8%)	NO (NO; NO)	37/80 (46,3%)	25,6 (13,4; NO)	**0,54 (0,35; 0,82)**
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	45/123 (36,6%)	30,1 (27,3; NO)	47/74 (63,5%)	15,2 (10,1; 19)	**0,40 (0,26; 0,61)**
Brak oporności na lenalidomid	71/213 (33,3%)	NO (NO; NO)	49/99 (49,5%)	19 (14,9; NO)	**0,52 (0,36; 0,76)**

Oceniany parametr	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
Oporność na lenalido-mid	36/99 (36,4%)	28,8 (27,3; NO)	35/55 (63,6%)	14,1 (9,2; 20)	**0,34 (0,20; 0,57)**

Podobnie jak w populacji ITT, wyniki oceny w wybranych podgrupach wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia lub wystąpienia zgonu.

Wyniki analizy w podgrupach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 7. Czas do kolejnej linii leczenia, analiza w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).



5.4.2 Czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu (dPFS2)

W badaniu przeprowadzono także analizę *post hoc* estymowanego czasu od randomizacji do kolejnej progresji choroby lub zgonu (dPFS2), ponieważ dane o dacie kolejnej progresji nie były gromadzone w badaniu, zamiast tego przyjęto jako przybliżenie datę rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (w przypadku chorych, którzy przerwali leczenie z powodu progresji była to data kolejnej linii leczenia, a u tych przerywających z innych powodów – data rozpoczęcia trzeciej linii leczenia; uwzględniano także zdarzenia zgonu).

Informacje o czasie do kolejnej progresji lub zgonu pacjenta dla badania *CANDOR* przedstawiono w publikacji *Usmani 2022*, w której prezentowano wyniki analizy z dłuższego dostępnego okresu obserwacji. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Czas do kolejnej progresji lub zgonu, KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).

Oceniany parametr	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
Odcięcie danych: 15 czerwca 2020^ (*Usmani 2022*)					
ITT	98/312 (31,4%)	NO (NO; NO)	58/154 (37,7%)	33,2 (33,2; NO)	0,73 (0,53; 1,01)

^ mediana FU [miesiące] KdD vs Kd: 27,8 (IQR: 25,6; 29,5) vs 27,0 (IQR: 13,2; 28,6).

Mediana czasu do kolejnej progresji lub zgonu nie została osiągnięta w grupie pacjentów otrzymujących schemat KdD, natomiast w grupie kontrolnej (Kd) wynosiła 33,2 (95% CI: 33,2; NO) miesięcy. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia lub wystąpienia zgonu pacjenta: HR = 0,73 (95% CI: 0,53; 1,01).

Autorzy analizy przedstawili również wyniki oceny czasu do kolejnej progresji lub zgonu w wybranych podgrupach chorych – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Czas do kolejnej progresji lub zgonu, analiza w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).

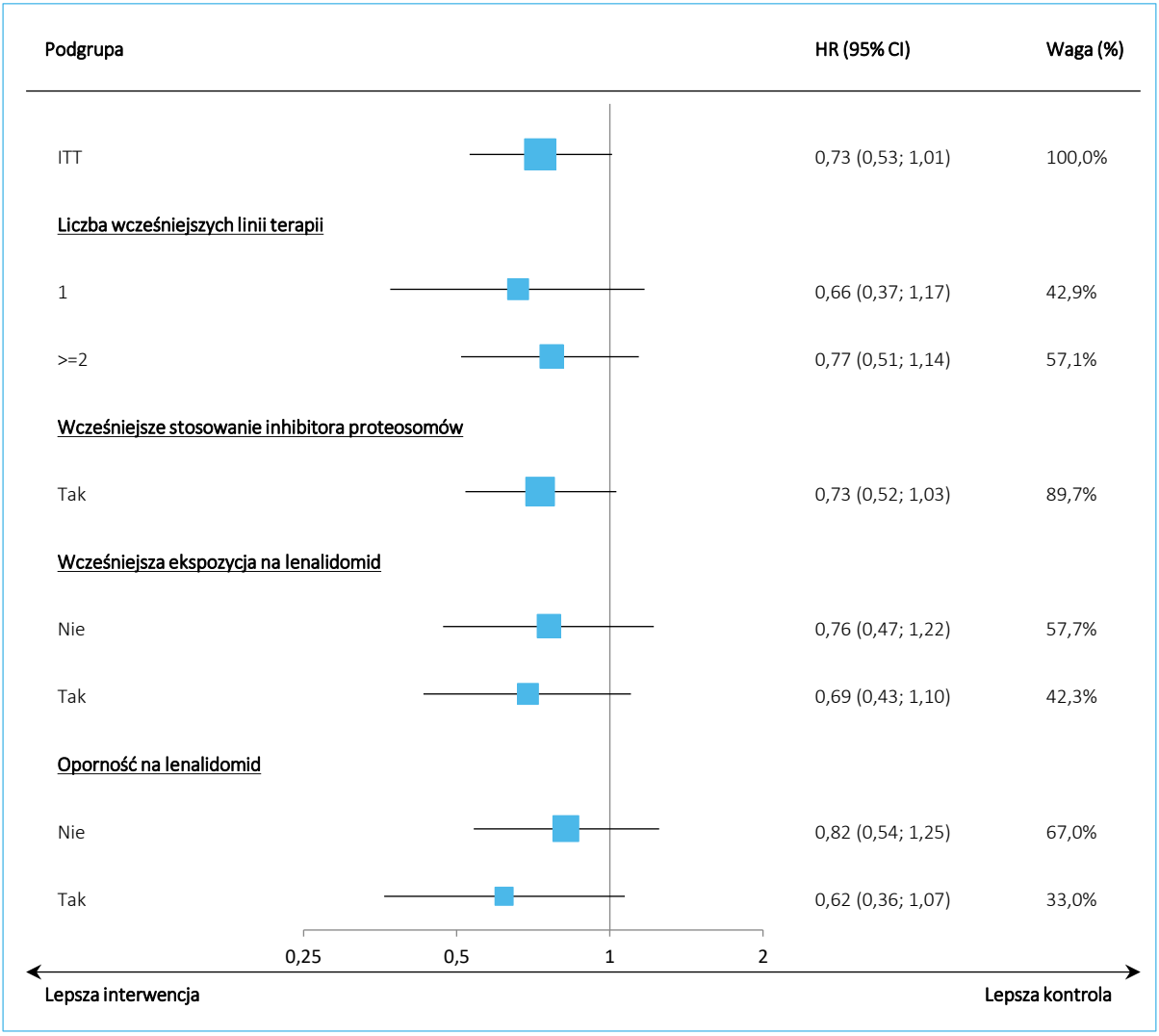
Oceniany parametr	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
1 wcześniejsza linia leczenia	31/133 (23,3%)	NO (NO; NO)	20/67 (29,9%)	NO (NO; NO)	0,66 (0,37; 1,17)
≥2 wcześniejsze linie leczenia	67/179 (37,4%)	NO (29,0; NO)	38/87 (43,7%)	33,2 (22,7; NO)	0,77 (0,51; 1,14)

Oceniany parametr	KdD		Kd		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów proteasomów	93/279 (33,3%)	NO (NO; NO)	55/139 (39,6%)	33,2 (28,7; NO)	0,73 (0,52; 1,03)
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	58/189 (30,7%)	NO (NO; NO)	26/80 (32,5%)	NO (NO; NO)	0,76 (0,47; 1,22)
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	40/123 (32,5%)	NO (NO; NO)	32/74 (43,2%)	33,2 (24,4; NO)	0,69 (0,43; 1,10)
Brak oporności na lenalidomid	68/213 (31,9%)	NO (NO; NO)	33/99 (33,3%)	33,2 (33,2; NO)	0,82 (0,54; 1,25)
Oporność na lenalidomid	30/99 (30,3%)	NO (NO; NO)	25/55 (45,5%)	NO (21,7; NO)	0,62 (0,36; 1,07)

Podobnie jak w populacji ITT, wyniki oceny w wybranych podgrupach wskazywały spójnie na liczbowe zmniejszenie ryzyka konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia lub wystąpienia zgonu, i podobnie jak w całej analizowanej populacji obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie.

Wyniki analizy w podgrupach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 8. Czas do kolejnej linii leczenia lub zgonu, analiza w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).



5.4.3 Odpowiedź na leczenie

5.4.3.1 Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)

Informacje odnośnie odpowiedzi na leczenie pochodziły zarówno z podstawowej analizy badania (publikacja *Dimopoulos 2020*), jak i uaktualnionej analizy z dłuższego okresu obserwacji przedstawionej w publikacji *Usmani 2022*. Dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów uzyskujących ORR, a także informacje o medianie czasu do uzyskania takiej odpowiedzi oraz medianie czasu trwania ogólnej odpowiedzi podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR); KdD vs Kd; badanie *CANDOR*.

Punkt końcowy	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odcięcie danych: 14 lipca 2019^ (*Dimopoulos 2020*)					
ORR	263/312 (84,3%) 95% CI: 79,8%; 88,1%	115/154 (74,7%) 95% CI: 67,0%; 81,3%	**1,9 (1,2; 3,1) p = 0,0080**	**1,13 (1,02; 1,25) p = 0,0220**	**0,10 (0,02; 0,18) NNT = 11 (6; 61) p = 0,0180**
Czas do uzyskania ORR [miesiące]	▪ Średnia (SD): 1,4 (1,4) ▪ Mediana (IQR): 1,0 (0,99; 1,09)	▪ Średnia (SD): 1,5 (1,1) ▪ Mediana (IQR): 1,0 (0,99; 1,94)	-	-	-
Mediana czasu trwania ogólnej odpowiedzi (95% CI)	NO (NO; NO)	16,6 (13,9; NO)	-	-	-
Odcięcie danych: 15 czerwca 2020^^ (*Usmani 2022*)					
ORR	263/312 (84,3%) 95% CI: 79,8%; 88,1%	112/154 (72,7%) 95% CI: 65,0%; 79,6%	**2,15 (1,3; 3,5)**	**1,16 (1,04; 1,29) p = 0,0074**	**0,12 (0,03; 0,20) NNT = 9 (6; 29) p = 0,0052**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ mediana FU [miesiące] KdD vs Kd: 16,9 (95% CI: 16,7; 17,5; IQR: 15,9; 18,6) vs 16,3 (95% CI: 15,9; 16,7; IQR: 12,1; 17,6);
^^ mediana FU [miesiące] KdD vs Kd: 27,8 (IQR: 25,6; 29,5) vs 27,0 (IQR: 13,2; 28,6)

Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskiwało istotnie więcej pacjentów otrzymujących schemat leczenia KdD, w porównaniu do chorych leczonych schematem Kd: 84,3% (95% CI: 79,8%; 88,1%) vs 74,7% (95% CI: 67,0%; 81,3%), OR = 1,9 (95% CI: 1,2; 3,1), p = 0,0080 (obliczenia własne autorów niniejszej analizy potwierdziły istotność wyniku raportowaną przez autorów publikacji). Mediana czasu do uzyskania ORR była podobna w obu grupach, wynosząc 1,0 (IQR: 0,99; 1,09) oraz 1,0 (IQR: 0,99; 1,94) miesiąca. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi ogólnej nie została osiągnięta w grupie KdD, podczas gdy w grupie kontrolnej Kd wyniosła 16,6 (95% CI; 13,9; NO) miesięcy. Wynik oceny w dłuższym okresie obserwacji potwierdziły i wzmocniły te obserwacje: odsetek pacjentów uzyskujących ORR wyniósł w grupie KdD 84,3% (95% CI: 79,8%; 88,1%) vs 72,7% (95% CI: 65,0%; 79,6%) w Kd, OR = 2,15 (95% CI: 1,3; 3,5).

Dodatkowe informacje odnośnie analizy w wybranych podgrupach odnaleziono w publikacji *Quach 2021* (dane z okresu obserwacji dla analizy podstawowej) – wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Quach 2021*).

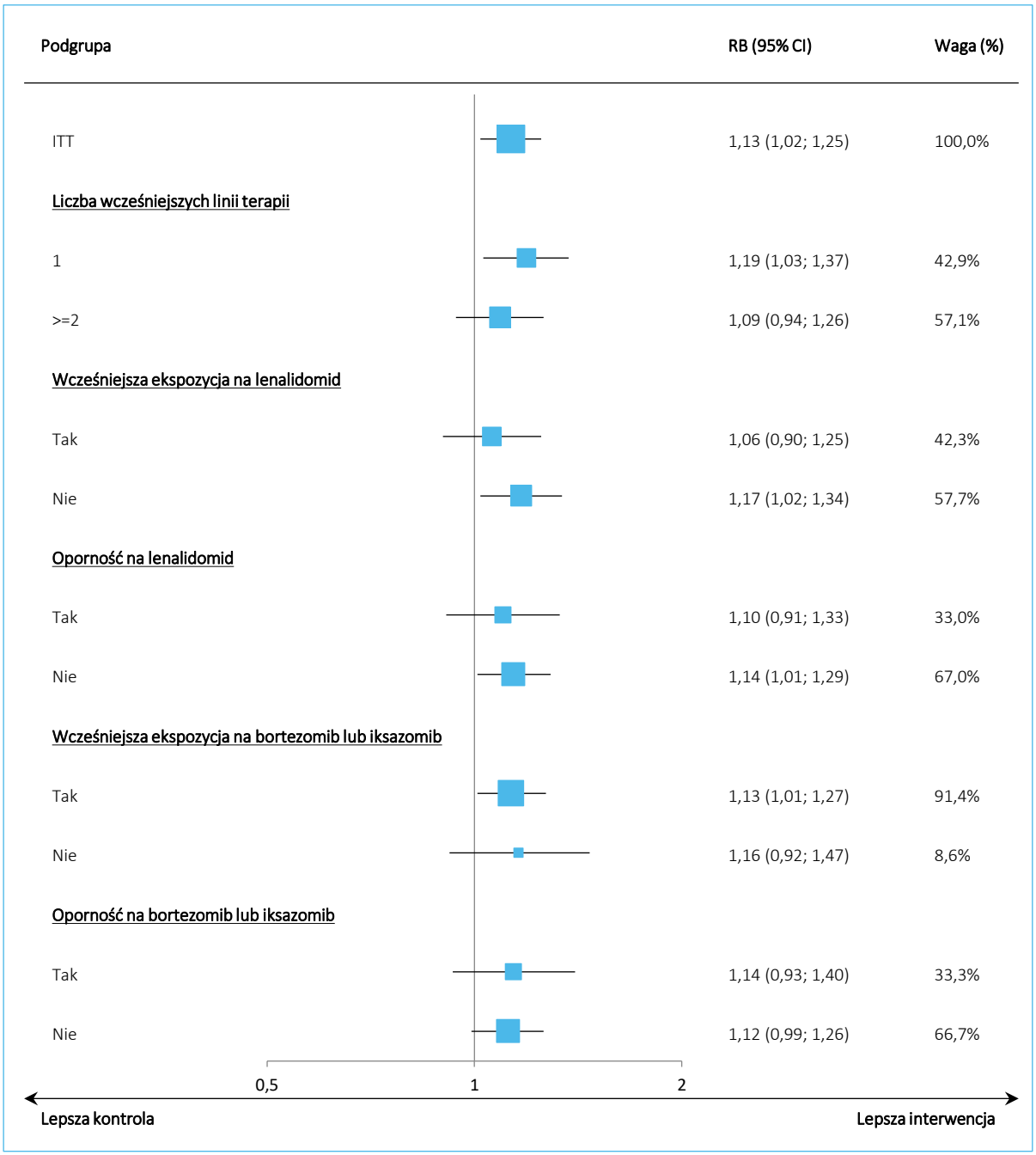
Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Liczba wcześniejszych linii leczenia				
1 linia leczenia	120/133 (90,2%)	51/67 (76,1%)	**1,19 (1,03; 1,37) p = 0,0218**	**0,14 (0,03; 0,25) NNT = 8 (4; 37) p = 0,0152**
2 lub więcej linii	143/179 (79,9%)	64/87 (73,6%)	1,09 (0,94; 1,26) p = 0,2677	0,06 (-0,05; 0,17) p = 0,2585
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem				
Wcześniejszy lenalidomid	97/123 (78,9%)	55/74 (74,3%)	1,06 (0,90; 1,25) p = 0,4739	0,05 (-0,08; 0,17) p = 0,4694
Brak wcześniejszego lenalidomidu	166/189 (87,8%)	60/80 (75,0%)	**1,17 (1,02; 1,34) p = 0,0241**	**0,13 (0,02; 0,23) NNT = 8 (5; 45) p = 0,0174**
Oporność na lenalidomid	79/99 (79,8%)	40/55 (72,7%)	1,10 (0,91; 1,33) p = 0,3379	0,07 (-0,07; 0,21) p = 0,3284
Brak oporności na lenalidomid	184/213 (86,4%)	75/99 (75,8%)	**1,14 (1,01; 1,29) p = 0,0373**	**0,11 (0,01; 0,20) NNT = 10 (5; 99) p = 0,0303**
Wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem				
Wcześniejszy bortezomib/iksazomib	241/289 (83,4%)	101/137 (73,7%)	**1,13 (1,01; 1,27) p = 0,0317**	**0,10 (0,01; 0,18) NNT = 11 (6; 88) p = 0,0263**
Brak wcześniejszego bortezomibu/iksazomibu	22/23 (95,7%)	14/17 (82,4%)	1,16 (0,92; 1,47) p = 0,2151	0,13 (-0,07; 0,33) p = 0,1913
Oporność na bortezomib/iksazomib	79/100 (79,0%)	38/55 (69,1%)	1,14 (0,93; 1,40) p = 0,1970	0,10 (-0,05; 0,24) p = 0,1832
Brak oporności na bortezomib/iksazomib	184/212 (86,8%)	77/99 (77,8%)	1,12 (0,99; 1,26) p = 0,0677	0,09 (0,00; 0,18) p = 0,0594

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w analizowanych podgrupach, podobnie jak w całej analizowanej populacji, obserwowano spójnie większy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie w grupie otrzymującej KdD, w porównaniu z grupą kontrolną (Kd), w niektórych podgrupach różnice nie przekroczyły znamienności statystycznej.

Wyniki oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie w wybranych podgrupach podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 9. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Quach 2021*).



Autorzy publikacji *Usmani 2022*, w której oceniano pacjentów z badania *CANDOR* w dłuższym okresie obserwacji również przedstawili wyniki analizy ORR w podgrupach pacjentów wyróżnionych pod względem liczby zastosowanych wcześniej linii leczenia oraz ekspozycji i oporności na lenalidomid. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).

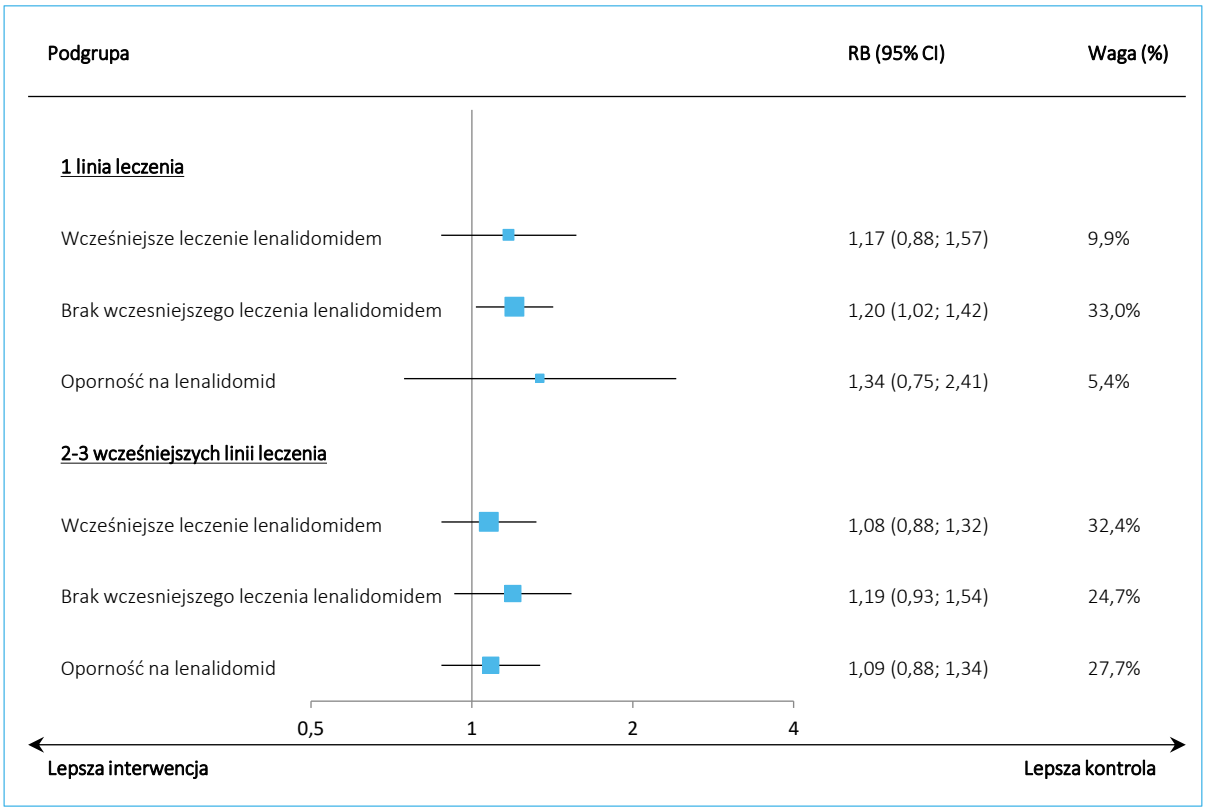
Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
1 wcześniejsza linia leczenia				
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	26/29 (89,7%)	13/17 (76,5%)	1,17 (0,88; 1,57) p = 0,2844	0,13 (-0,10; 0,36) p = 0,2614
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	95/104 (91,4%)	38/50 (76,0%)	**1,20 (1,02; 1,42)** **p = 0,0305**	**0,15 (0,02; 0,28)** **NNT = 7 (4; 43)** **p = 0,0208**
Oporność na lenalidomid	17/19 (89,5%)	4/6 (66,7%)	1,34 (0,75; 2,41) p = 0,3254	0,23 (-0,17; 0,63) p = 0,2657
2-3 wcześniejszych linii leczenia				
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	71/94 (75,5%)	40/57 (70,2%)	1,08 (0,88; 1,32) p = 0,4811	0,05 (-0,09; 0,20) p = 0,4756
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	71/85 (83,5%)	21/30 (70,0%)	1,19 (0,93; 1,54) p = 0,1703	0,14 (-0,05; 0,32) p = 0,1450
Oporność na lenalidomid	62/80 (77,5%)	35/49 (71,4%)	1,09 (0,88; 1,34) p = 0,4525	0,06 (-0,10; 0,22) p = 0,4459

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie podgrup obserwowano spójnie zwiększenie prawdopodobieństwa ogólnej odpowiedzi na leczenie w KdD – w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej tylko 1 linię leczenia i jednocześnie nie otrzymujących wcześniej lenalidomidu wyniki przekroczyła próg znamienności statystycznej: RB = 1,20 (95% CI: 1,02; 1,42), p = 0,0305, NNT = 7 (95% CI: 4; 43).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 10. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).



Wynik oceny prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w wybranych podgrupach chorych odnaleziono również w dodatkowej publikacji *Landgren 2022*. Publikacja ta przedstawiała wyniki z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych 15 czerwca 2020 roku, jak w publikacji *Usmani 2022*), w podgrupach pacjentów wyróżnionych względem ryzyka cytogenetycznego oraz rodzaju stosowanego wcześniej leczenia. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*).

Podgrupa	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja ITT					
Ogółem	263/312 (84,3%)	112/154 (72,7%)	**2,148 (1,328, 3,475)**	**1,16 (1,04; 1,29) p = 0,0074**	**0,12 (0,03; 0,20) NNT = 9 (6; 29) p = 0,0052**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	56/69 (81,2%)	20/36 (55,6%)	**3,373 (1,348, 8,440)**	**1,46 (1,07; 2,00) p = 0,0178**	**0,26 (0,07; 0,44) NNT = 4 (3; 15) p = 0,0072**
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	154/178 (86,5%)	78/99 (78,8%)	1,864 (0,958, 3,624)	1,10 (0,98; 1,24) p = 0,1186	0,08 (-0,02; 0,17) p = 0,1104

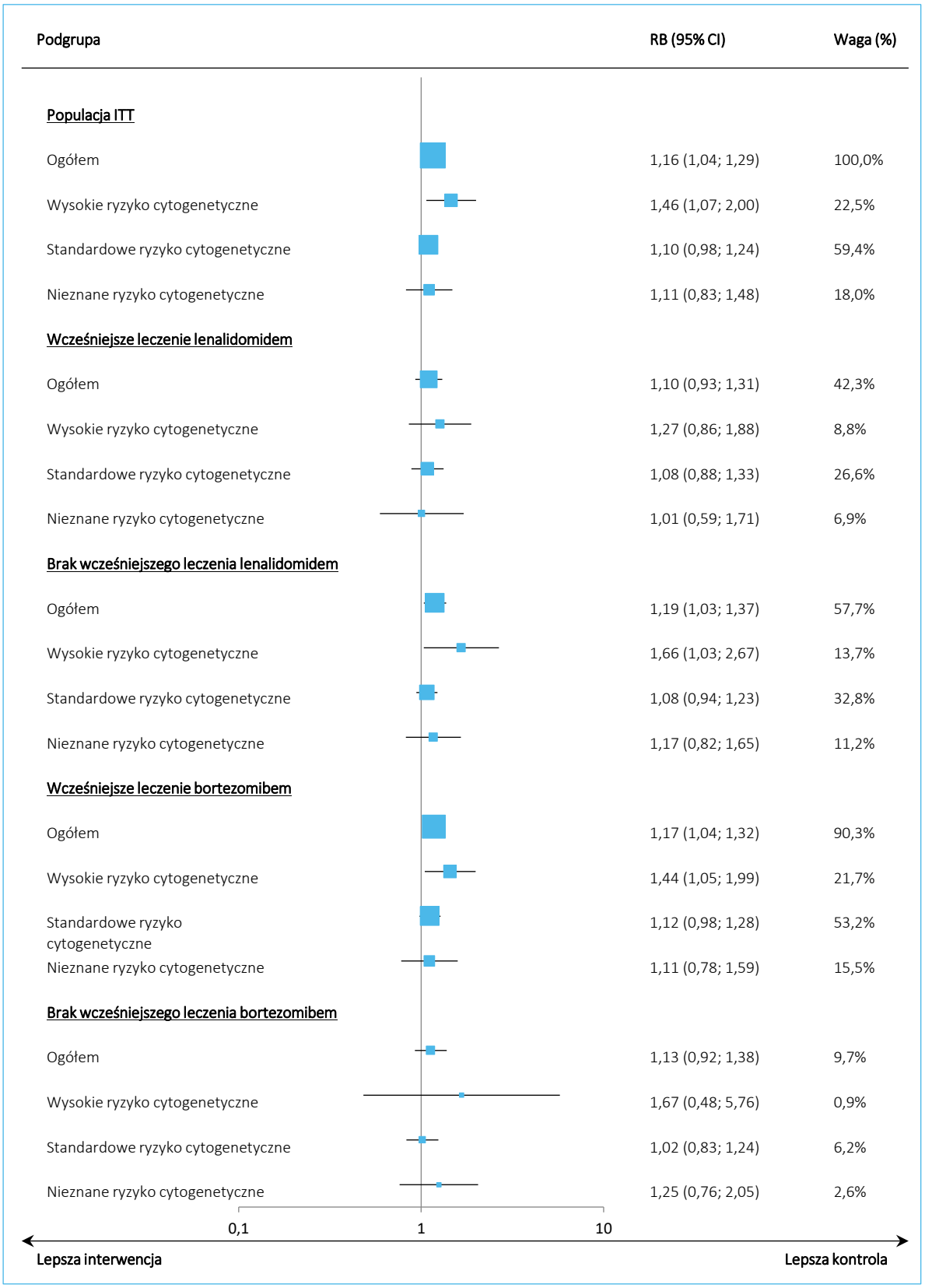
Podgrupa	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	53/65 (81,5%)	14/19 (73,7%)	2,679 (0,677, 10,610)	1,11 (0,83; 1,48) p = 0,4974	0,08 (-0,14; 0,30) p = 0,4827
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem					
Ogółem	97/123 (78,9%)	53/74 (71,6%)	1,565 (0,782, 3,132)	1,10 (0,93; 1,31) p = 0,2672	0,07 (-0,05; 0,20) p = 0,2583
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	22/26 (84,6%)	10/15 (66,7%)	3,012 (0,635, 14,290)	1,27 (0,86; 1,88) p = 0,2351	0,18 (-0,10; 0,46) p = 0,2024
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	57/72 (79,2%)	38/52 (73,1%)	1,437 (0,611, 3,380)	1,08 (0,88; 1,33) p = 0,4399	0,06 (-0,09; 0,21) p = 0,4346
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	18/25 (72,0%)	5/7 (71,4%)	1,178 (0,136, 10,172)	1,01 (0,59; 1,71) p = 0,9764	0,01 (-0,37; 0,38) p = 0,9764
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem					
Ogółem	166/189 (87,8%)	59/80 (73,8%)	**2,770 (1,395, 5,501)**	**1,19 (1,03; 1,37) p = 0,0152**	**0,14 (0,03; 0,25) NNT = 8 (5; 30) p = 0,0100**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	34/43 (79,1%)	10/21 (47,6%)	**3,650 (1,155, 11,535)**	**1,66 (1,03; 2,67) p = 0,0361**	**0,31 (0,07; 0,56) NNT = 4 (2; 15) p = 0,0121**
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	97/106 (91,5%)	40/47 (85,1%)	2,049 (0,671, 6,259)	1,08 (0,94; 1,23) p = 0,2848	0,06 (-0,05; 0,18) p = 0,2743
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	35/40 (87,5%)	9/12 (75,0%)	4,028 (0,577, 28,112)	1,17 (0,82; 1,65) p = 0,3840	0,13 (-0,14; 0,39) p = 0,3563
Wcześniejsze leczenie bortezomibem					
Ogółem	239/287 (83,3%)	95/134 (70,9%)	**2,117 (1,286, 3,485)**	**1,17 (1,04; 1,32) p = 0,0087**	**0,12 (0,04; 0,21) NNT = 9 (5; 29) p = 0,0059**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	54/67 (80,6%)	19/34 (55,9%)	**3,133 (1,236, 7,940)**	**1,44 (1,05; 1,99) p = 0,0253**	**0,25 (0,06; 0,44) NNT = 5 (3; 19) p = 0,0116**
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	139/162 (85,8%)	66/86 (76,7%)	**2,018 (1,009, 4,038)**	1,12 (0,98; 1,28) p = 0,0979	0,09 (-0,01; 0,19) p = 0,0885
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	46/58 (79,3%)	10/14 (71,4%)	1,900 (0,444, 8,139)	1,11 (0,78; 1,59) p = 0,5649	0,08 (-0,18; 0,34) p = 0,5502
Brak wcześniejszego leczenia bortezomibem					
Ogółem	24/25 (96,0%)	17/20 (85,0%)	2,772 (0,226, 33,955)	1,13 (0,92; 1,38) p = 0,2348	0,11 (-0,06; 0,28) p = 0,2162
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	2/2 (100,0%)	1/2 (50,0%)	-	1,67 (0,48; 5,76) p = 0,4193	0,50 (-0,21; 1,21) p = 0,1649
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	15/16 (93,8%)	12/13 (92,3%)	1,778 (0,115, 27,395)	1,02 (0,83; 1,24) p = 0,8802	0,01 (-0,17; 0,20) p = 0,8800
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	7/7 (100,0%)	4/5 (80,0%)	-	1,25 (0,76; 2,05) p = 0,3773	0,20 (-0,18; 0,58) p = 0,3085

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizowanych podgrupach obserwowano spójny kierunek efektu z tym obserwowanym w całej analizowanej populacji. Autorzy publikacji nie odnotowali istotnej interakcji analizowanej podgrupy z obserwowanym efektem terapii w żadnym z rozpatrywanych przypadków.

Wyniki analizy w podgrupach podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 11. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*).



5.4.3.2 Odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-)

Informacje odnośnie liczby oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią minimalną, u których stwierdzono również brak choroby resztkowej (CR MRD-) przedstawiono w publikacji *Dimopoulos 2020*. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-); KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Dimopoulos 2020*).

Punkt końcowy	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
CR MRD-	43/312 (13,8%)	5/154 (3,3%)	-	**4,24 (1,72; 10,50) p = 0,0018**	**0,11 (0,06; 0,15) NNT = 10 (7; 18) p < 0,0001**
CR MRD- po roku terapii	39/312 (12,5%) 95% CI: 9,0%; 16,7%	2/154 (1,3%) 95% CI: 0,2%; 4,6%	**11,3 (2,7; 47,5) p < 0,0001**	**9,63 (2,35; 39,34) p = 0,0016**	**0,11 (0,07; 0,15) NNT = 9 (7; 15) p < 0,0001**
MRD- po roku terapii	55/312 (17,6%) 95% CI: 13,6%; 22,3%	6/154 (3,9%) 95% CI: 1,4%; 8,3%	**5,8 (2,4; 14,0) p < 0,0001**	**4,52 (1,99; 10,28) p = 0,0003**	**0,14 (0,09; 0,19) NNT = 8 (6; 12) p < 0,0001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pacjenci otrzymujący schemat KdD istotnie częściej uzyskiwali całkowitą odpowiedź bez obecności minimalnej choroby resztkowej niż chorzy leczeni schematem Kd: 13,8% vs 3,3%, RB = 4,24 (95% CI: 1,72; 10,50), p = 0,0018, NNT = 10 (95% CI: 7; 18). Istotne różnice stwierdzano również w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania CR MRD- po roku leczenia: pacjenci z grupy interwencji istotnie częściej uzyskiwali taki punkt końcowy w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej: 12,5% (95% CI: 9,0%; 16,7%) vs 1,3% (95% CI: 0,2%; 4,6%), a podany przez autorów badania iloraz szans wskazywał na ponad 11-krotne zwiększenie szansy wystąpienia takiej odpowiedzi, OR = 11,3 (95% CI: 2,7; 47,5), p < 0,0001 (istotność potwierdzono również we własnych obliczeniach, p = 0,0018 dla oceny RB). Pacjenci otrzymujący schemat KdD uzyskiwali również częściej status braku minimalnej choroby resztkowej (niezależnie od statusu odpowiedzi): 17,6% (95% CI: 13,6%; 22,3%) vs 3,9% (95% CI: 1,4%; 8,3%), OR = 5,8 (95% CI: 2,4; 14,0), p < 0,0001.

W publikacji *Quach 2021* przedstawiono dodatkowo wyniki w podgrupach dla prawdopodobieństwa uzyskania CR MRD- po 12 miesiącach leczenia – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-) po 12 miesiącach leczenia, w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Quach 2021*).

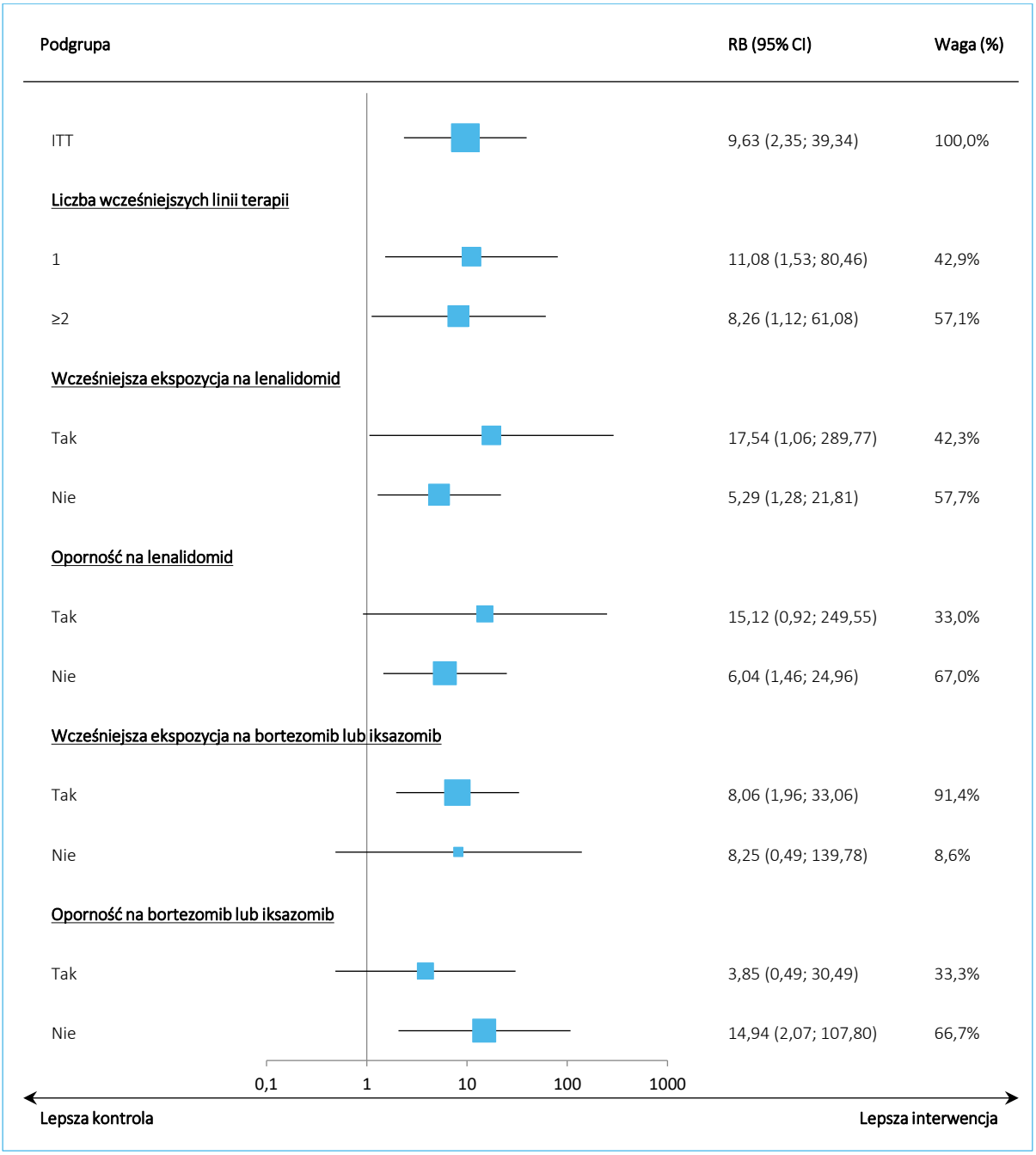
Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Liczba wcześniejszych linii leczenia				
1 linia leczenia	22/133 (16,5%)	1/67 (1,5%)	**11,08 (1,53; 80,46) p = 0,0174**	**0,15 (0,08; 0,22) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001**
2 lub więcej linii	17/179 (9,5%)	1/87 (1,2%)	**8,26 (1,12; 61,08) p = 0,0385**	**0,08 (0,04; 0,13) NNT = 12 (8; 29) p = 0,0007**
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem				
Wcześniejszy lenalidomid	14/123 (11,4%)	0/74 (0,0%)	**17,54 (1,06; 289,77) p = 0,0453**	**0,11 (0,05; 0,17) NNT = 9 (6; 19) p = 0,0002**
Brak wcześniejszego lenalidomidu	25/189 (13,2%)	2/80 (2,5%)	**5,29 (1,28; 21,81) p = 0,0211**	**0,11 (0,05; 0,17) NNT = 10 (7; 21) p = 0,0004**
Oporność na lenalidomid	13/99 (13,1%)	0/55 (0,0%)	15,12 (0,92; 249,55) p = 0,0576	**0,13 (0,06; 0,20) NNT = 8 (5; 17) p = 0,0003**
Brak oporności na lenalidomid	26/213 (12,2%)	2/99 (2,0%)	**6,04 (1,46; 24,96) p = 0,0129**	**0,10 (0,05; 0,15) NNT = 10 (7; 21) p = 0,0001**
Wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem				
Wcześniejszy bortezomib/iksazomib	34/289 (11,8%)	2/137 (1,5%)	**8,06 (1,96; 33,06) p = 0,0038**	**0,10 (0,06; 0,15) NNT = 10 (7; 17) p < 0,0001**
Brak wcześniejszego bortezomibu/iksazomibu	5/23 (21,7%)	0/17 (0,0%)	8,25 (0,49; 139,78) p = 0,1439	**0,22 (0,03; 0,40) NNT = 5 (3; 31) p = 0,0209**
Oporność na bortezomib/iksazomib	7/100 (7,0%)	1/55 (1,8%)	3,85 (0,49; 30,49) p = 0,2017	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,0971
Brak oporności na bortezomib/iksazomib	32/212 (15,1%)	1/99 (1,0%)	**14,94 (2,07; 107,80) p = 0,0073**	**0,14 (0,09; 0,19) NNT = 8 (6; 12) p < 0,0001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W każdej z rozpatrywanych podgrup obserwowano spójny kierunek efektu jak w całej analizowanej populacji (tzn. większy odsetek pacjentów uzyskujących CR MRD- po 12 miesiącach w grupie KdD), i w większości przypadków efekt był znamienny statystycznie – wyjątek stanowiło kilka podgrup (chorzy wcześnie oporni na lenalidomid, chorzy wcześniej nieleczeni bortezomibem/iksazomibem lub oporni na te leki), choć należy zaznaczyć że podgrupy te były stosunkowo mało liczne, co mogło utrudnić uzyskanie istotnego efektu.

Wyniki analizy w podgrupach podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 12. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Quach 2021*).



5.4.3.3 Poszczególne kategorie odpowiedzi

W badaniu *CANDOR* raportowano również odsetek pacjentów uzyskujących poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie – dane uzyskano zarówno z podstawowej analizy badania (publikacja *Dimopoulos 2020*), jak i z uaktualnionego okresu obserwacji (*Usmani 2022*). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie; KdD vs Kd; badanie *CANDOR*.

Punkt końcowy	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odcięcie danych: 14 lipca 2019^ (*Dimopoulos 2020*)					
Całkowita odpowiedź (CR)	89/312 (28,5%)	16/154 (10,4%)	-	**2,75 (1,67; 4,51) p < 0,0001**	**0,18 (0,11; 0,25) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001**
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepsza	216/312 (69,2%)	75/154 (48,7%)	-	**1,42 (1,19; 1,70) p = 0,0001**	**0,21 (0,11; 0,30) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001**
Choroba stabilna lub progresja	23/312 (7,4%)	22/154 (14,3%)	-	**0,52 (0,30; 0,90) p = 0,0188**	**-0,07 (-0,13;-0,01) NNT = 15 (8; 149) p = 0,0299**
Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi [miesiące]	▪ Średnia (SD): 8,7 (3,1) ▪ Mediana (IQR): 8,4 (6,2; 11,9)	▪ Średnia (SD): 7,5 (3,4) ▪ Mediana (IQR): 7,0 (5,5; 9,8)	-	-	-
Odcięcie danych: 15 czerwca 2020^^ (*Usmani 2022*)					
Odpowiedź całkowita (CR) lub rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR)	103/312 (33,0%)	20/154 (13,0%)	-	**2,54 (1,64; 3,94) p < 0,0001**	**0,20 (0,13; 0,27) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001**
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepsza	216/312 (69,2%)	73/154 (47,4%)	-	**1,46 (1,22; 1,75) p < 0,0001**	**0,22 (0,12; 0,31) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ mediana FU [miesiące] KdD vs Kd: 16,9 (95% CI: 16,7; 17,5; IQR: 15,9; 18,6) vs 16,3 (95% CI: 15,9; 16,7; IQR: 12,1; 17,6);
^^ mediana FU [miesiące] KdD vs Kd: 27,8 (IQR: 25,6; 29,5) vs 27,0 (IQR: 13,2; 28,6).

W podstawowej analizie u znamiennie większego odsetka chorych wystąpiła całkowita odpowiedź w grupie leczonej schematem KdD: 28,5% vs 10,4%, RB = 2,75 (95% CI: 1,67; 4,51), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 9). Również istotnie wyższy odsetek pacjentów leczonych KdD uzyskiwał ogólnie bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą (69,2% vs 48,7%), RB = 1,42 (95% CI: 1,19; 1,70), p = 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 9). Z kolegi, brak zmian (choroba stabilna) lub progresja choroby była stwierdzana istotnie rzadziej u pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję (p = 0,0188 w porównaniu z kontrolą Kd). W uaktualnionej analizie (dłuższy okres obserwacji, publikacja *Usmani 2022*) wciąż obserwowano podobne zależności: istotnie więcej chorych leczonych schematem KdD uzyskiwało całkowitą lub rygorystyczną całkowitą odpowiedź na leczenie (33% vs 13,0%) w porównaniu do kontroli, RB = 2,54 (95% CI: 1,64; 3,94), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 8). Podobnie, większy odsetek chorych leczonych ocenianą interwencją w porównaniu do kontroli uzyskiwał bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą: 69,2% vs 47,4%, RB = 1,46 (95% CI: 1,22; 1,75), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 9).

5.4.3.3.1 Analiza w podgrupach – *Quach 2021*

Dodatkowe informacje dotyczące poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie, w podziale na wybrane podgrupy odnaleziono również w publikacji *Quach 2021*. Publikacja prezentowała dane w takim samym momencie odcięcia, jak w analizie podstawowej (14 lipca 2019 roku). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej. W poniższym zestawieniu, całkowita odpowiedź nie była różnicowana na całkowitą odpowiedź oraz rygorystyczną całkowitą odpowiedź, z uwagi na brak wystarczających danych immunohistochemicznych.

Tabela 38. Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Quach 2021*).

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Całkowita odpowiedź (CR)				
1 wcześniejsza linia leczenia	48/133 (36,1%)	7/67 (10,5%)	**3,45 (1,65; 7,22) p = 0,0010**	**0,26 (0,15; 0,37) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001**
≥2 wcześniejsze linie leczenia	41/179 (22,9%)	9/87 (10,3%)	**2,21 (1,13; 4,35) p = 0,0209**	**0,13 (0,04; 0,21) NNT = 8 (5; 28) p = 0,0056**
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	58/189 (30,7%)	10/80 (12,5%)	**2,46 (1,32; 4,56) p = 0,0044**	**0,18 (0,08; 0,28) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0003**
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	31/123 (25,2%)	6/74 (8,1%)	**3,11 (1,36; 7,09) p = 0,0071**	**0,17 (0,07; 0,27) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0007**
Oporność na wcześniejsze leczenie lenalidomidem	26/99 (26,3%)	5/55 (9,1%)	**2,89 (1,18; 7,10) p = 0,0207**	**0,17 (0,06; 0,29) NNT = 6 (4; 18) p = 0,0035**
Brak wcześniejszego leczenia bortezomibem/iksazomibem	10/23 (43,5%)	1/17 (5,9%)	**7,39 (1,04; 52,35) p = 0,0452**	**0,38 (0,14; 0,61) NNT = 3 (2; 7) p = 0,0015**
Wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem	79/289 (27,3%)	15/137 (11,0%)	**2,50 (1,49; 4,17) p = 0,0005**	**0,16 (0,09; 0,24) NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001**
Oporność na wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem	17/100 (17,0%)	4/55 (7,3%)	2,34 (0,83; 6,60) p = 0,1090	0,10 (0,00; 0,20) p = 0,0582
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)				
1 wcześniejsza linia leczenia	55/133 (41,4%)	25/67 (37,3%)	1,11 (0,77; 1,61) p = 0,5866	0,04 (-0,10; 0,18) p = 0,5795
≥2 wcześniejsze linie leczenia	72/179 (40,2%)	34/87 (39,1%)	1,03 (0,75; 1,41) p = 0,8587	0,01 (-0,11; 0,14) p = 0,8580

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	79/189 (41,8%)	27/80 (33,8%)	1,24 (0,87; 1,76) p = 0,2311	0,08 (-0,04; 0,21) p = 0,2077
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	48/123 (39,0%)	32/74 (43,2%)	0,90 (0,64; 1,27) p = 0,5563	-0,04 (-0,18; 0,10) p = 0,5604
Oporność na wcześniejsze leczenie lenalidomidem	39/99 (39,4%)	22/55 (40,0%)	0,98 (0,66; 1,48) p = 0,9412	-0,01 (-0,17; 0,16) p = 0,9413
Brak wcześniejszego leczenia bortezomibem/iksazomibem	10/23 (43,5%)	9/17 (52,9%)	0,82 (0,43; 1,57) p = 0,5505	-0,09 (-0,41; 0,22) p = 0,5522
Wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem	117/289 (40,5%)	50/137 (36,5%)	1,11 (0,85; 1,44) p = 0,4368	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4274
Oporność na wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem	41/100 (41,0%)	21/55 (38,2%)	1,07 (0,71; 1,62) p = 0,7337	0,03 (-0,13; 0,19) p = 0,7308
Odpowiedź częściowa (PR)				
1 wcześniejsza linia leczenia	17/133 (12,8%)	19/67 (28,4%)	**0,45 (0,25; 0,81) p = 0,0076**	**-0,16 (-0,28;-0,03) NNH = 7 (4; 30) p = 0,0123**
≥2 wcześniejsze linie leczenia	30/179 (16,8%)	21/87 (24,1%)	0,69 (0,42; 1,14) p = 0,1489	-0,07 (-0,18; 0,03) p = 0,1695
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	29/189 (15,3%)	23/80 (28,8%)	**0,53 (0,33; 0,86) p = 0,0105**	**-0,13 (-0,25;-0,02) NNH = 8 (5; 45) p = 0,0187**
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	18/123 (14,6%)	17/74 (23,0%)	0,64 (0,35; 1,16) p = 0,1386	-0,08 (-0,20; 0,03) p = 0,1531
Oporność na wcześniejsze leczenie lenalidomidem	14/99 (14,1%)	13/55 (23,6%)	0,60 (0,30; 1,18) p = 0,1382	-0,09 (-0,23; 0,04) p = 0,1573
Brak wcześniejszego leczenia bortezomibem/iksazomibem	2/23 (8,7%)	4/17 (23,5%)	0,37 (0,08; 1,79) p = 0,2161	-0,15 (-0,38; 0,08) p = 0,2105
Wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem	45/289 (15,6%)	36/137 (26,3%)	**0,59 (0,40; 0,87) p = 0,0082**	**-0,11 (-0,19;-0,02) NNH = 10 (6; 45) p = 0,0133**
Oporność na wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem	21/100 (21,0%)	13/55 (23,6%)	0,89 (0,48; 1,63) p = 0,7032	-0,03 (-0,16; 0,11) p = 0,7076
Choroba stabilna				
1 wcześniejsza linia leczenia	4/133 (3,0%)	7/67 (10,5%)	**0,29 (0,09; 0,95) p = 0,0407**	-0,07 (-0,15; 0,00) p = 0,0642
≥2 wcześniejsze linie leczenia	15/179 (8,4%)	11/87 (12,6%)	0,66 (0,32; 1,38) p = 0,2725	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3009

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	8/189 (4,2%)	10/80 (12,5%)	**0,34 (0,14; 0,83) p = 0,0174**	**-0,08 (-0,16; 0,00) NNH = 13 (7; 212) p = 0,0376**
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	11/123 (8,9%)	8/74 (10,8%)	0,83 (0,35; 1,96) p = 0,6670	-0,02 (-0,11; 0,07) p = 0,6735
Oporność na wcześniejsze leczenie lenalidomidem	8/99 (8,1%)	6/55 (10,9%)	0,74 (0,27; 2,03) p = 0,5587	-0,03 (-0,13; 0,07) p = 0,5730
Brak wcześniejszego leczenia bortezomibem/iksazomibem	0/23 (0,0%)	2/17 (11,8%)	0,15 (0,01; 2,94) p = 0,2112	-0,12 (-0,29; 0,05) p = 0,1742
Wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem	19/289 (6,6%)	16/137 (11,7%)	0,56 (0,30; 1,06) p = 0,0753	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1004
Oporność na wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem	10/100 (10,0%)	10/55 (18,2%)	0,55 (0,24; 1,24) p = 0,1492	-0,08 (-0,20; 0,04) p = 0,1730
Progresja choroby				
1 wcześniejsza linia leczenia	1/133 (0,8%)	2/67 (3,0%)	0,25 (0,02; 2,73) p = 0,2567	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3122
≥2 wcześniejsze linie leczenia	3/179 (1,7%)	2/87 (2,3%)	0,73 (0,12; 4,28) p = 0,7265	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7393
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	1/189 (0,5%)	4/80 (5,0%)	**0,11 (0,01; 0,93) p = 0,0430**	-0,04 (-0,09; 0,00) p = 0,0729
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	3/123 (2,4%)	0/74 (0,0%)	4,23 (0,22; 80,83) p = 0,3375	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1656
Oporność na wcześniejsze leczenie lenalidomidem	3/99 (3,0%)	0/55 (0,0%)	3,92 (0,21; 74,53) p = 0,3633	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1735
Brak wcześniejszego leczenia bortezomibem/iksazomibem	0/23 (0,0%)	0/17 (0,0%)	0,75 (0,02; 36,03) p = 0,8842	0,00 (-0,10; 0,10) p = 1,0000
Wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem	4/289 (1,4%)	4/137 (2,9%)	0,47 (0,12; 1,87) p = 0,2859	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3354
Oporność na wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem	1/100 (1,0%)	0/55 (0,0%)	1,66 (0,07; 40,16) p = 0,7541	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5656
Brak oceny odpowiedzi				
1 wcześniejsza linia leczenia	8/133 (6,0%)	7/67 (10,5%)	0,58 (0,22; 1,52) p = 0,2651	-0,04 (-0,13; 0,04) p = 0,2990
≥2 wcześniejsze linie leczenia	18/179 (10,1%)	10/87 (11,5%)	0,87 (0,42; 1,81) p = 0,7194	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,7252
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	14/189 (7,4%)	6/80 (7,5%)	0,99 (0,39; 2,48) p = 0,9789	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9789

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	12/123 (9,8%)	11/74 (14,9%)	0,66 (0,31; 1,41) p = 0,2810	-0,05 (-0,15; 0,05) p = 0,2996
Oporność na wcześniejsze leczenie lenalidomidem	9/99 (9,1%)	9/55 (16,4%)	0,56 (0,23; 1,32) p = 0,1820	-0,07 (-0,19; 0,04) p = 0,2071
Brak wcześniejszego leczenia bortezomibem/iksazomibem	1/23 (4,4%)	1/17 (5,9%)	0,74 (0,05; 11,00) p = 0,8263	-0,02 (-0,15; 0,12) p = 0,8293
Wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem	25/289 (8,7%)	16/137 (11,7%)	0,74 (0,41; 1,34) p = 0,3217	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3445
Oporność na wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem	10/100 (10,0%)	7/55 (12,7%)	0,79 (0,32; 1,95) p = 0,6027	-0,03 (-0,13; 0,08) p = 0,6137

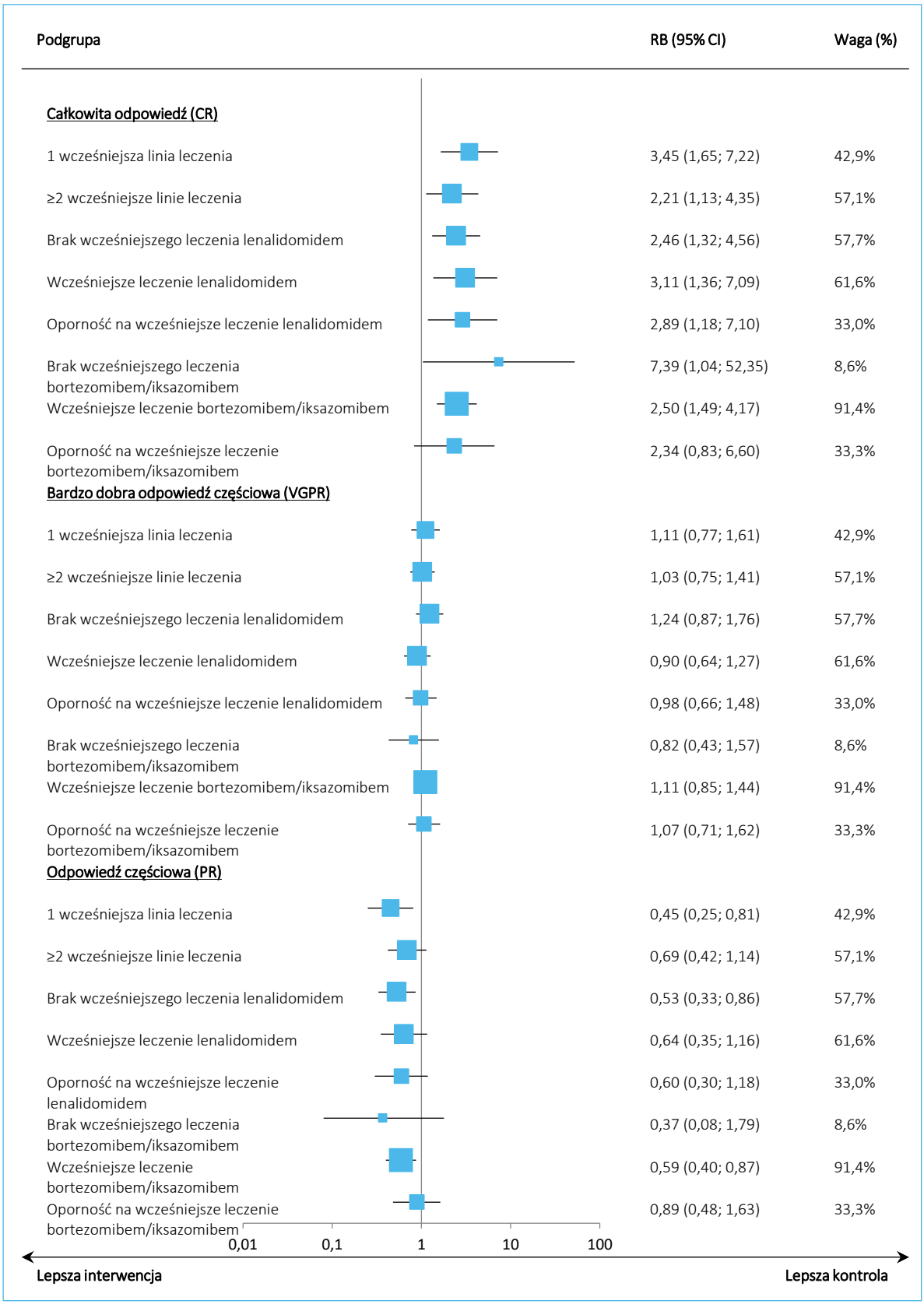
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku całkowitej odpowiedzi obserwowano spójne zależności, jak te obserwowane w analizie ogólnej – w analizowanych podgrupach chorzy leczeni schematem KdD uzyskiwali częściej całkowitą odpowiedź na leczenie niż chorzy w grupie kontrolnej, i w większości podgrup różnice te były znamienne statystycznie – jedyny brak istotności odnotowano w podgrupie chorych z opornością na wcześniejsze leczenie bortezomibem/iksazomibem.

Pozostałe kategorie przedstawiono oddzielnie, więc nie dało ich się bezpośrednio porównać z analizą w całej populacji (gdzie raportowano kategorie takie jak bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, choroba stabilna i progresja itd.) W większości przypadków nie odnotowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami w tych kategoriach odpowiedzi.

Informacje odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi oraz częściowej bardzo dobrej odpowiedzi podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 13. Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Quach 2021*).



5.4.3.3.2 Analiza w podgrupach – *Usmani 2022*

Dodatkową analizę prawdopodobieństwa uzyskania określonych kategorii odpowiedzi (CR, sCR oraz VGPR) w podgrupach chorych wyróżnionych od względem liczby stosowanych wcześniej linii leczenia, a także wcześniejszego stosowania lenalidomidu przedstawiono również w publikacji *Usmani 2022*, prezentującej wyniki z uaktualnionego okresu obserwacji. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Odpowiedź CR, sCR oraz VGPR w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odpowiedź całkowita (CR) lub rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR)				
1 wcześniejsza linia leczenia				
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	10/29 (34,5%)	1/17 (5,9%)	5,86 (0,82; 41,89) p = 0,0780	**0,29 (0,08; 0,49)** **p = 0,0065**
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	45/104 (43,3%)	8/50 (16,0%)	**2,70 (1,38; 5,30)** **p = 0,0037**	**0,27 (0,13; 0,41)** **NNT = 4 (3; 8)** **p = 0,0001**
Oporność na lenalidomid	6/19 (31,6%)	0/6 (0,0%)	4,55 (0,29; 70,79) p = 0,2793	**0,32 (0,04; 0,60)** **p = 0,0272**
2-3 wcześniejszych linii leczenia				
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	28/94 (29,8%)	7/57 (12,3%)	**2,43 (1,13; 5,19)** **p = 0,0223**	**0,18 (0,05; 0,30)** **NNT = 6 (4; 21)** **p = 0,0064**
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	26/85 (30,6%)	4/30 (13,3%)	2,29 (0,87; 6,03) p = 0,0923	**0,17 (0,02; 0,33)** **p = 0,0304**
Oporność na lenalidomid	19/80 (23,8%)	6/49 (12,2%)	1,94 (0,83; 4,52) p = 0,1249	0,12 (-0,02; 0,25) p = 0,0848
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepsza				
1 wcześniejsza linia leczenia				
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	23/29 (79,3%)	9/17 (52,9%)	1,50 (0,92; 2,43) p = 0,1025	0,26 (-0,02; 0,54) p = 0,0643
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	81/104 (77,9%)	24/50 (48,0%)	**1,62 (1,19; 2,20)** **p = 0,0019**	**0,30 (0,14; 0,46)** **NNT = 4 (3; 8)** **p = 0,0002**
Oporność na lenalidomid	16/19 (84,2%)	1/6 (16,7%)	5,05 (0,84; 30,56) p = 0,0777	**0,68 (0,34; 1,02)** **p = 0,0001**
2-3 wcześniejszych linii leczenia				
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem	56/94 (59,6%)	27/57 (47,4%)	1,26 (0,91; 1,73) p = 0,1607	0,12 (-0,04; 0,29) p = 0,1427
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem	56/85 (65,9%)	13/30 (43,3%)	1,52 (0,98; 2,35) p = 0,0602	**0,23 (0,02; 0,43)** **p = 0,0302**

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Oporność na lenalido-mid	49/80 (61,3%)	24/49 (49,0%)	1,25 (0,89; 1,75) p = 0,1905	0,12 (-0,05; 0,30) p = 0,1719

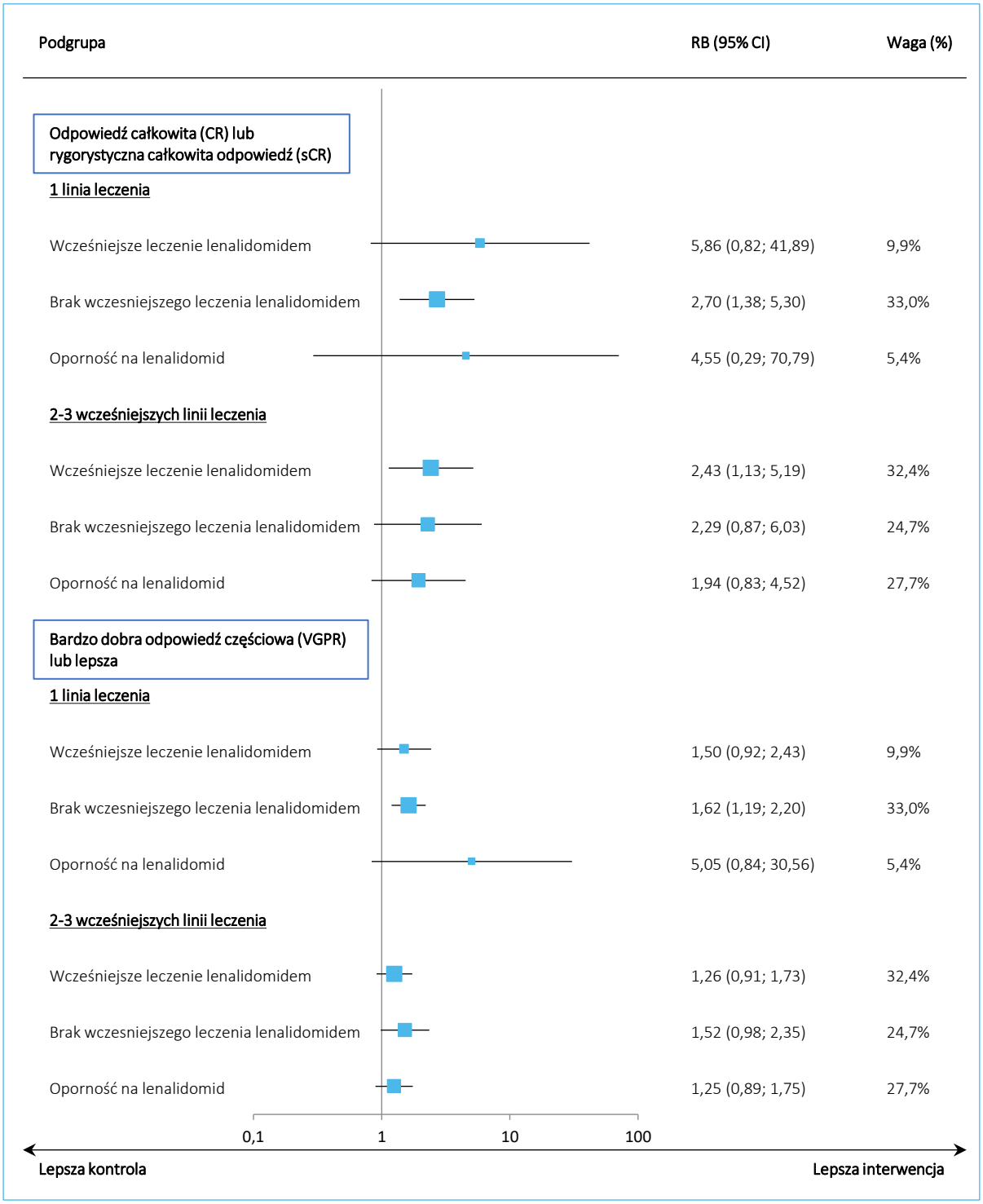
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ocenie całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie lub rygorystycznej całkowitej odpowiedzi (sCR), we wszystkich podgrupach obserwowano spójne wyniki i zwiększenie prawdopodobieństwa tego punktu końcowego w KdD. Istotne różnice odnotowano wśród pacjentów otrzymujących wcześniej 1 linię leczenia, którzy nie byli wcześniej leczeni lenalidomidem: RB = 2,70 (95% CI: 1,38; 5,30), p = 0,0037, NNT = 4 (95% CI: 3; 8), a także wśród chorych otrzymujących 2-3 wcześniejszych linii leczenia, w tym zawierających lenalidomid: RB = 2,43 (95% CI: 1,13; 5,19), p = 0,0223, NNT = 6 (95% CI: 4; 21).

W ocenie VGPR również spójnie obserwowano zwiększenie tego prawdopodobieństwa w grupie KdD, istotny wynik odnotowano w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej 1 linię leczenia i nie otrzymujących wcześniej lenalidomidu: RB = 1,62 (95% CI: 1,19; 2,20), p = 0,0019, NNT = 4 (95% CI: 3; 8).

Uzyskane wyniki podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 14. Odpowiedź CR, sCR oraz VGPR w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).



5.4.3.3.3 Analiza w podgrupach – Landgren 2022

W publikacji *Landgren 2022* przedstawiono wyniki analizy poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie (całkowitej, bardzo dobrej częściowej oraz częściowej) w podgrupach chorych wyróżnionych pod

względem wielkości ryzyka cytogenetycznego oraz wcześniejszego leczenia lenalidomidem/bortezomibem. Analizę wykonano w ramach dłuższego okresu obserwacji, z odcięciem danych 15 czerwca, jak w publikacji *Usmani 2022*. Ogólnie nie odnotowano interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami, a obserwowanym efektem terapeutycznym schematu KdD.

Informacje odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*).

Podgrupa	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja ITT				
Ogółem	103/312 (33,0%)	20/154 (13,0%)	**2,54 (1,64; 3,94) p < 0,0001**	**0,20 (0,13; 0,27) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	16/69 (23,2%)	0/36 (0,0%)	**17,44 (1,08; 282,61) p = 0,0442**	**0,23 (0,13; 0,34) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001**
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	62/178 (34,8%)	18/99 (18,2%)	**1,92 (1,20; 3,05) p = 0,0060**	**0,17 (0,06; 0,27) NNT = 7 (4; 16) p = 0,0016**
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	25/65 (38,5%)	2/19 (10,5%)	3,65 (0,95; 14,05) p = 0,0593	**0,28 (0,10; 0,46) p = 0,0026**
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem				
Ogółem	38/123 (30,9%)	8/74 (10,8%)	**2,86 (1,41; 5,79) p = 0,0035**	**0,20 (0,09; 0,31) NNT = 5 (4; 11) p = 0,0003**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	7/26 (26,9%)	0/15 (0,0%)	8,89 (0,54; 145,46) p = 0,1255	**0,27 (0,08; 0,46) p = 0,0053**
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	22/72 (30,6%)	6/52 (11,5%)	**2,65 (1,16; 6,07) p = 0,0213**	**0,19 (0,05; 0,33) NNT = 6 (4; 19) p = 0,0066**
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	9/25 (36,0%)	2/7 (28,6%)	1,26 (0,35; 4,54) p = 0,7240	0,07 (-0,31; 0,46) p = 0,7045
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem				
Ogółem	65/189 (34,4%)	12/80 (15,0%)	**2,29 (1,31; 4,00) p = 0,0035**	**0,19 (0,09; 0,30) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0002**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	9/43 (20,9%)	0/21 (0,0%)	9,50 (0,58; 155,82) p = 0,1147	**0,21 (0,07; 0,35) p = 0,0027**
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	40/106 (37,7%)	12/47 (25,5%)	1,48 (0,86; 2,55) p = 0,1608	0,12 (-0,03; 0,28) p = 0,1230

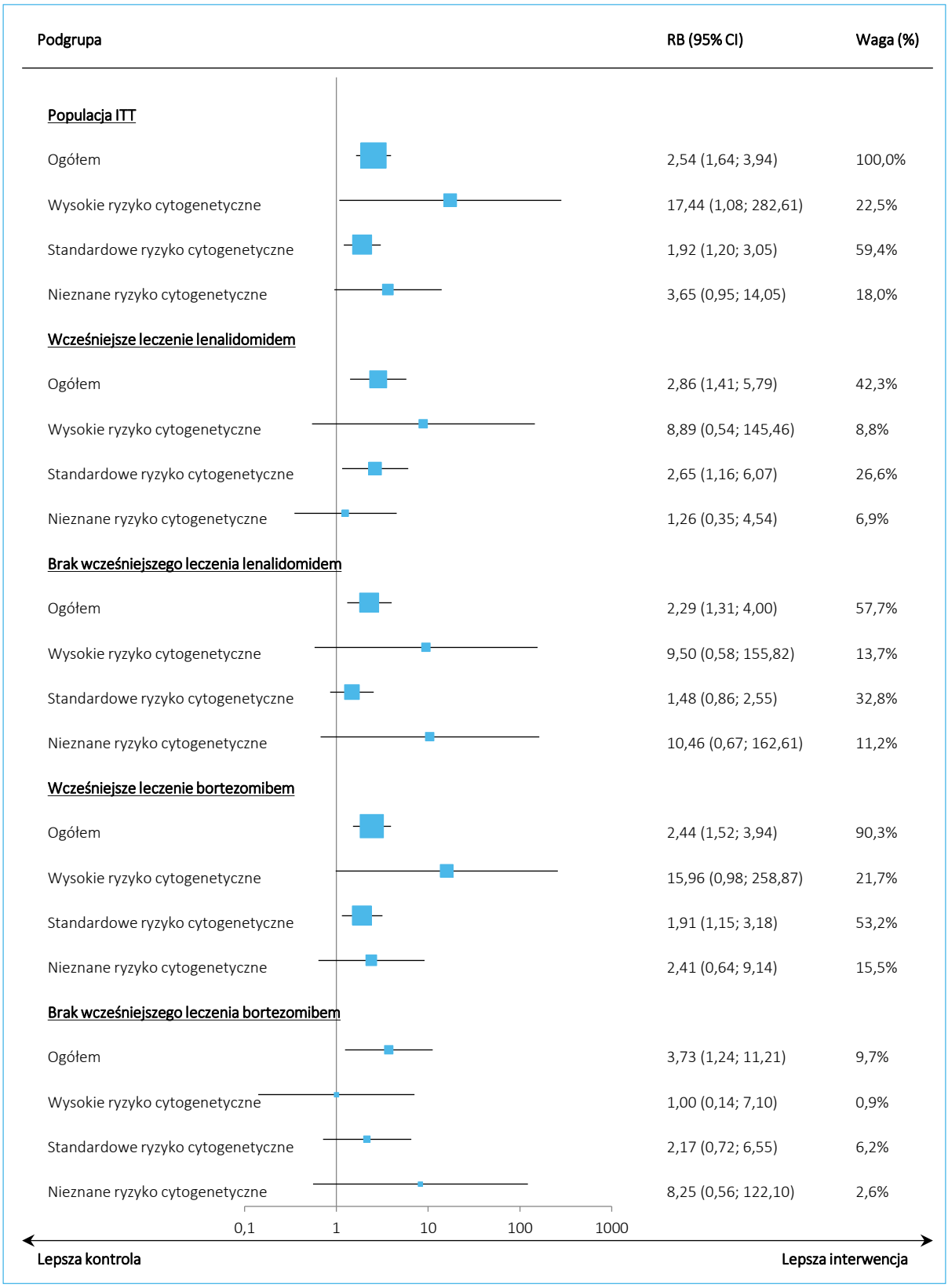
Podgrupa	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	16/40 (40,0%)	0/12 (0,0%)	10,46 (0,67; 162,61) p = 0,0935	**0,40 (0,22; 0,58) p < 0,0001**
Wcześniejsze leczenie bortezomibem				
Ogółem	89/287 (31,0%)	17/134 (12,7%)	**2,44 (1,52; 3,94) p = 0,0002**	**0,18 (0,11; 0,26) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	15/67 (22,4%)	0/34 (0,0%)	15,96 (0,98; 258,87) p = 0,0514	**0,22 (0,12; 0,33) p < 0,0001**
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	54/162 (33,3%)	15/86 (17,4%)	**1,91 (1,15; 3,18) p = 0,0126**	**0,16 (0,05; 0,27) NNT = 7 (4; 20) p = 0,0040**
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	20/58 (34,5%)	2/14 (14,3%)	2,41 (0,64; 9,14) p = 0,1945	0,20 (-0,02; 0,42) p = 0,0724
Brak wcześniejszego leczenia bortezomibem				
Ogółem	14/25 (56,0%)	3/20 (15,0%)	**3,73 (1,24; 11,21) p = 0,0189**	**0,41 (0,16; 0,66) NNT = 3 (2; 7) p = 0,0013**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	1,00 (0,14; 7,10) p = 1,0000	0,00 (-0,98; 0,98) p = 1,0000
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	8/16 (50,0%)	3/13 (23,1%)	2,17 (0,72; 6,55) p = 0,1710	0,27 (-0,07; 0,60) p = 0,1156
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	5/7 (71,4%)	0/5 (0,0%)	8,25 (0,56; 122,10) p = 0,1248	**0,71 (0,32; 1,10) p = 0,0003**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, podobnie jak w analizie w całej populacji, obserwowano spójne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu schematu KdD i w większości analizowanych podgrup efekt ten był istotny statystycznie. Należy zwrócić uwagę na bardzo wysoki efekt schematu KdD wśród pacjentów z populacji ogólnej, z wysokim ryzykiem cytogenetycznym – prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie było około 17 razy większe w tej podgrupie, a efekt był istotny statystycznie.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 15. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*).



W tabeli poniżej przedstawiono z kolei prawdopodobieństwo uzyskania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie schematem KdD w porównaniu do schematu Kd, raportowane w publikacji *Landgren 2022*.

Tabela 41. Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*).

Podgrupa	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja ITT				
Ogółem	113/312 (36,2%)	53/154 (34,4%)	1,05 (0,81; 1,37) p = 0,7037	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,7012
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	26/69 (37,7%)	11/36 (30,6%)	1,23 (0,69; 2,20) p = 0,4776	0,07 (-0,12; 0,26) p = 0,4599
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	68/178 (38,2%)	34/99 (34,3%)	1,11 (0,80; 1,55) p = 0,5275	0,04 (-0,08; 0,16) p = 0,5204
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	19/65 (29,2%)	8/19 (42,1%)	0,69 (0,36; 1,33) p = 0,2703	-0,13 (-0,38; 0,12) p = 0,3090
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem				
Ogółem	41/123 (33,3%)	28/74 (37,8%)	0,88 (0,60; 1,29) p = 0,5181	-0,05 (-0,18; 0,09) p = 0,5235
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	9/26 (34,6%)	6/15 (40,0%)	0,87 (0,38; 1,95) p = 0,7279	-0,05 (-0,36; 0,25) p = 0,7319
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	26/72 (36,1%)	19/52 (36,5%)	0,99 (0,62; 1,58) p = 0,9610	0,00 (-0,18; 0,17) p = 0,9611
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	6/25 (24,0%)	3/7 (42,9%)	0,56 (0,19; 1,69) p = 0,3032	-0,19 (-0,59; 0,21) p = 0,3591
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem				
Ogółem	72/189 (38,1%)	25/80 (31,3%)	1,22 (0,84; 1,77) p = 0,2972	0,07 (-0,05; 0,19) p = 0,2751
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	17/43 (39,5%)	5/21 (23,8%)	1,66 (0,71; 3,88) p = 0,2421	0,16 (-0,08; 0,39) p = 0,1869
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	42/106 (39,6%)	15/47 (31,9%)	1,24 (0,77; 2,00) p = 0,3762	0,08 (-0,09; 0,24) p = 0,3528
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	13/40 (32,5%)	5/12 (41,7%)	0,78 (0,35; 1,74) p = 0,5451	-0,09 (-0,41; 0,22) p = 0,5678
Wcześniejsze leczenie bortezomibem				
Ogółem	105/287 (36,6%)	44/134 (32,8%)	1,11 (0,84; 1,48) p = 0,4588	0,04 (-0,06; 0,13) p = 0,4491
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	25/67 (37,3%)	10/34 (29,4%)	1,27 (0,69; 2,33) p = 0,4417	0,08 (-0,11; 0,27) p = 0,4199
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	61/162 (37,7%)	28/86 (32,6%)	1,16 (0,80; 1,66) p = 0,4324	0,05 (-0,07; 0,17) p = 0,4205

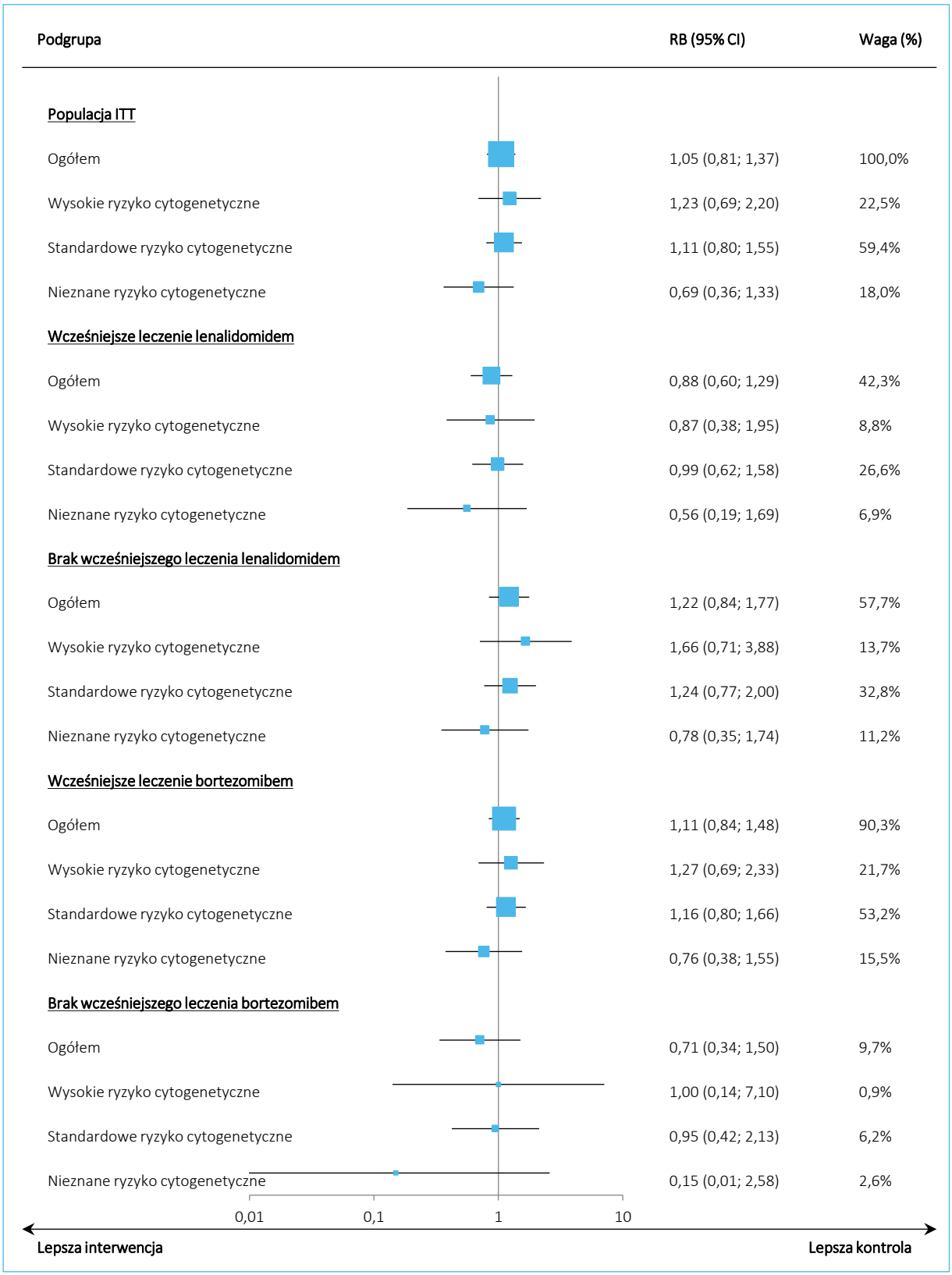
Podgrupa	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	19/58 (32,8%)	6/14 (42,9%)	0,76 (0,38; 1,55) p = 0,4572	-0,10 (-0,39; 0,18) p = 0,4889
Brak wcześniejszego leczenia bortezomibem				
Ogółem	8/25 (32,0%)	9/20 (45,0%)	0,71 (0,34; 1,50) p = 0,3724	-0,13 (-0,41; 0,15) p = 0,3706
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	1,00 (0,14; 7,10) p = 1,0000	0,00 (-0,98; 0,98) p = 1,0000
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	7/16 (43,8%)	6/13 (46,2%)	0,95 (0,42; 2,13) p = 0,8968	-0,02 (-0,39; 0,34) p = 0,8970
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	0/7 (0,0%)	2/5 (40,0%)	0,15 (0,01; 2,58) p = 0,1914	-0,40 (-0,83; 0,03) p = 0,0674

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W całej analizowanej populacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w prawdopodobieństwie uzyskania VGPR i podobne obserwacje wynikały z analizy podgrup – niezależnie od ryzyka cytogenetycznego oraz wcześniejszego leczenia, nie obserwowano istotnych różnic w prawdopodobieństwie uzyskania VGPR u chorych otrzymujących schematy KdD oraz Kd.

Wyniki analizy podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 16. Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*).



W publikacji *Landgren 2022* przedstawiono również informacje odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) podczas terapii KdD oraz Kd – dane te również podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Odpowiedź częściowa (PR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*).

Podgrupa	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja ITT				
Ogółem	47/312 (15,1%)	39/154 (25,3%)	**0,59 (0,41; 0,87) p = 0,0071**	**-0,10 (-0,18;-0,02) NNH = 10 (6; 43) p = 0,0112**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	14/69 (20,3%)	9/36 (25,0%)	0,81 (0,39; 1,69) p = 0,5773	-0,05 (-0,22; 0,12) p = 0,5878
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	24/178 (13,5%)	26/99 (26,3%)	**0,51 (0,31; 0,84) p = 0,0086**	**-0,13 (-0,23;-0,03) NNH = 8 (5; 37) p = 0,0124**
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	9/65 (13,9%)	4/19 (21,1%)	0,66 (0,23; 1,90) p = 0,4389	-0,07 (-0,27; 0,13) p = 0,4836
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem				
Ogółem	18/123 (14,6%)	17/74 (23,0%)	0,64 (0,35; 1,16) p = 0,1386	-0,08 (-0,20; 0,03) p = 0,1531
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	6/26 (23,1%)	4/15 (26,7%)	0,87 (0,29; 2,58) p = 0,7956	-0,04 (-0,31; 0,24) p = 0,7990
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	9/72 (12,5%)	13/52 (25,0%)	0,50 (0,23; 1,08) p = 0,0782	-0,13 (-0,27; 0,02) p = 0,0808
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	3/25 (12,0%)	0/7 (0,0%)	2,15 (0,12; 37,43) p = 0,5984	0,12 (-0,09; 0,33) p = 0,2694
Brak wcześniejszego leczenia lenalidomidem				
Ogółem	29/189 (15,3%)	22/80 (27,5%)	**0,56 (0,34; 0,91) p = 0,0193**	**-0,12 (-0,23;-0,01) NNH = 9 (5; 91) p = 0,0311**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	8/43 (18,6%)	5/21 (23,8%)	0,78 (0,29; 2,10) p = 0,6246	-0,05 (-0,27; 0,16) p = 0,6369
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	15/106 (14,2%)	13/47 (27,7%)	**0,51 (0,26; 0,99) p = 0,0461**	-0,14 (-0,28; 0,01) p = 0,0661
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	6/40 (15,0%)	4/12 (33,3%)	0,45 (0,15; 1,34) p = 0,1504	-0,18 (-0,47; 0,11) p = 0,2134
Wcześniejsze leczenie bortezomibem				
Ogółem	45/287 (15,7%)	34/134 (25,4%)	**0,62 (0,42; 0,92) p = 0,0170**	**-0,10 (-0,18;-0,01) NNH = 11 (6; 83) p = 0,0251**
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	14/67 (20,9%)	9/34 (26,5%)	0,79 (0,38; 1,64) p = 0,5247	-0,06 (-0,23; 0,12) p = 0,5379

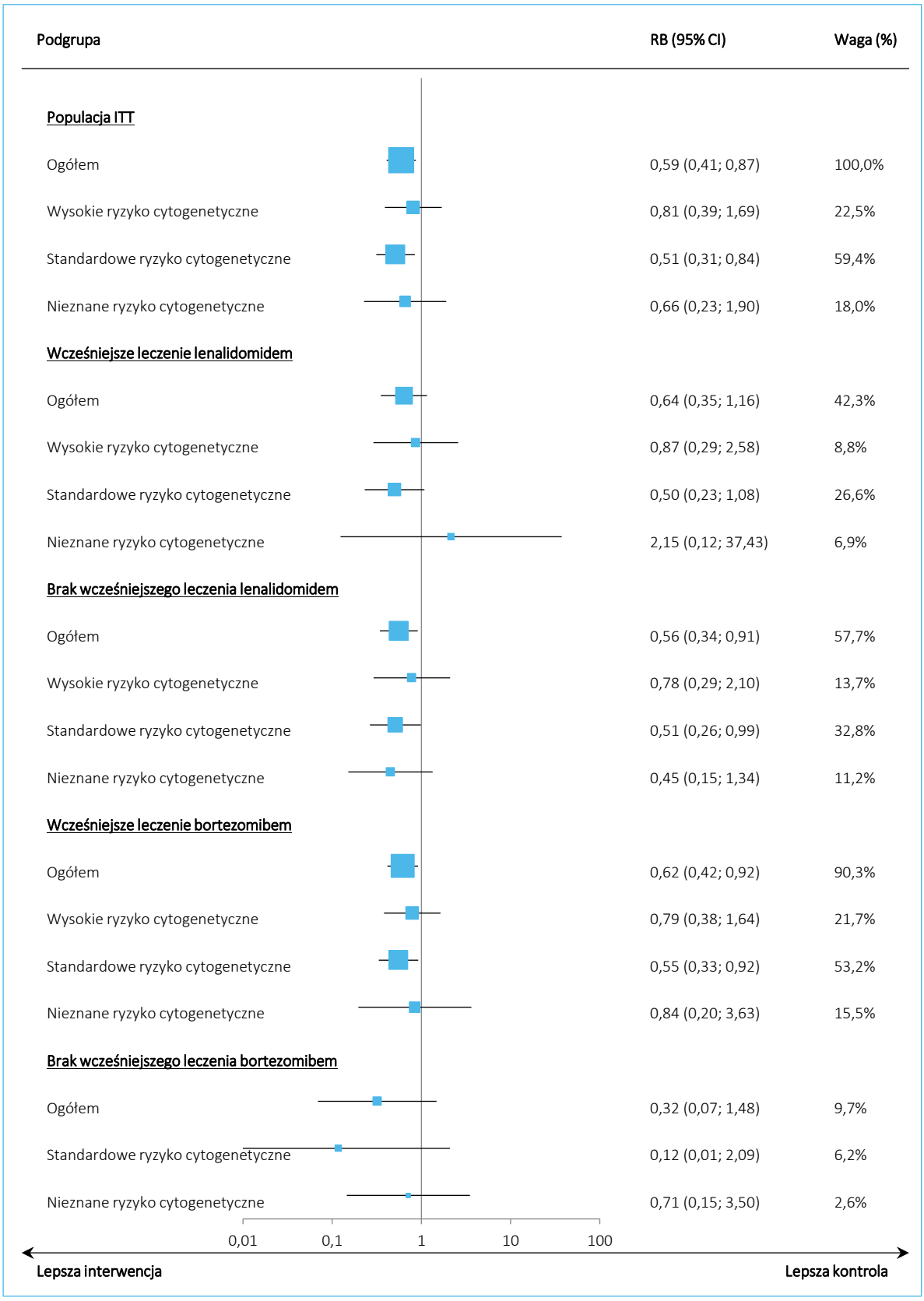
Podgrupa	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	24/162 (14,8%)	23/86 (26,7%)	**0,55 (0,33; 0,92) p = 0,0228**	**-0,12 (-0,23;-0,01) NNH = 9 (5; 92) p = 0,0310**
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	7/58 (12,1%)	2/14 (14,3%)	0,84 (0,20; 3,63) p = 0,8208	-0,02 (-0,22; 0,18) p = 0,8293
Brak wcześniejszego leczenia bortezomibem				
Ogółem	2/25 (8,0%)	5/20 (25,0%)	0,32 (0,07; 1,48) p = 0,1446	-0,17 (-0,39; 0,05) p = 0,1256
Wysokie ryzyko cytogenetyczne	0/2 (0,0%)	0/2 (0,0%)	-	-
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	0/16 (0,0%)	3/13 (23,1%)	0,12 (0,01; 2,09) p = 0,1449	-0,23 (-0,47; 0,01) p = 0,0601
Nieznane ryzyko cytogenetyczne	2/7 (28,6%)	2/5 (40,0%)	0,71 (0,15; 3,50) p = 0,6781	-0,11 (-0,66; 0,43) p = 0,6807

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie w całej populacji obserwowano istotne niższe prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie KdD w porównaniu z Kd, co wynikało z faktu, że pacjenci w grupie KdD częściej uzyskiwali lepsze niż częściowa kategorie odpowiedzi. Kierunek efektu był taki sam w analizowanych podgrupach, natomiast istotność statystyczną w kilku przypadkach utracono, co mogło wynikać z małej liczebności niektórych podgrup oraz ogólnie niskiej częstości zdarzeń odpowiedzi częściowej.

Wyniki podsumowano także na wykresie poniżej.

Wykres 17. Odpowiedź częściowa (PR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*).



5.4.4 Jakość życia

5.4.4.1 Zmiana wyniku wskaźnika GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30

Informacje odnośnie zmiany wyniku ogólnego wskaźnika stanu zdrowia kwestionariusza QLQ-C30 (wskaźnik GHS/QoL) odnaleziono w publikacji *Siegel 2021*. Autorzy przedstawili zarówno ogólną zmianę wyniku wskaźnika, jak również zmiany od wartości wyjściowej na końcu poszczególnych cykli leczenia. Ocenę jakości życia prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy mieli przynajmniej 1 odnotowany pomiar zmiany wartości wskaźnika GHS/QoL w stosunku do wartości wyjściowej – ogółem, populacja ta liczyła 409 pacjentów: 281 w grupie KdD oraz 128 w grupie Kd. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej (dodatni wynik różnicy wskazywał na korzyść schematu KdD).

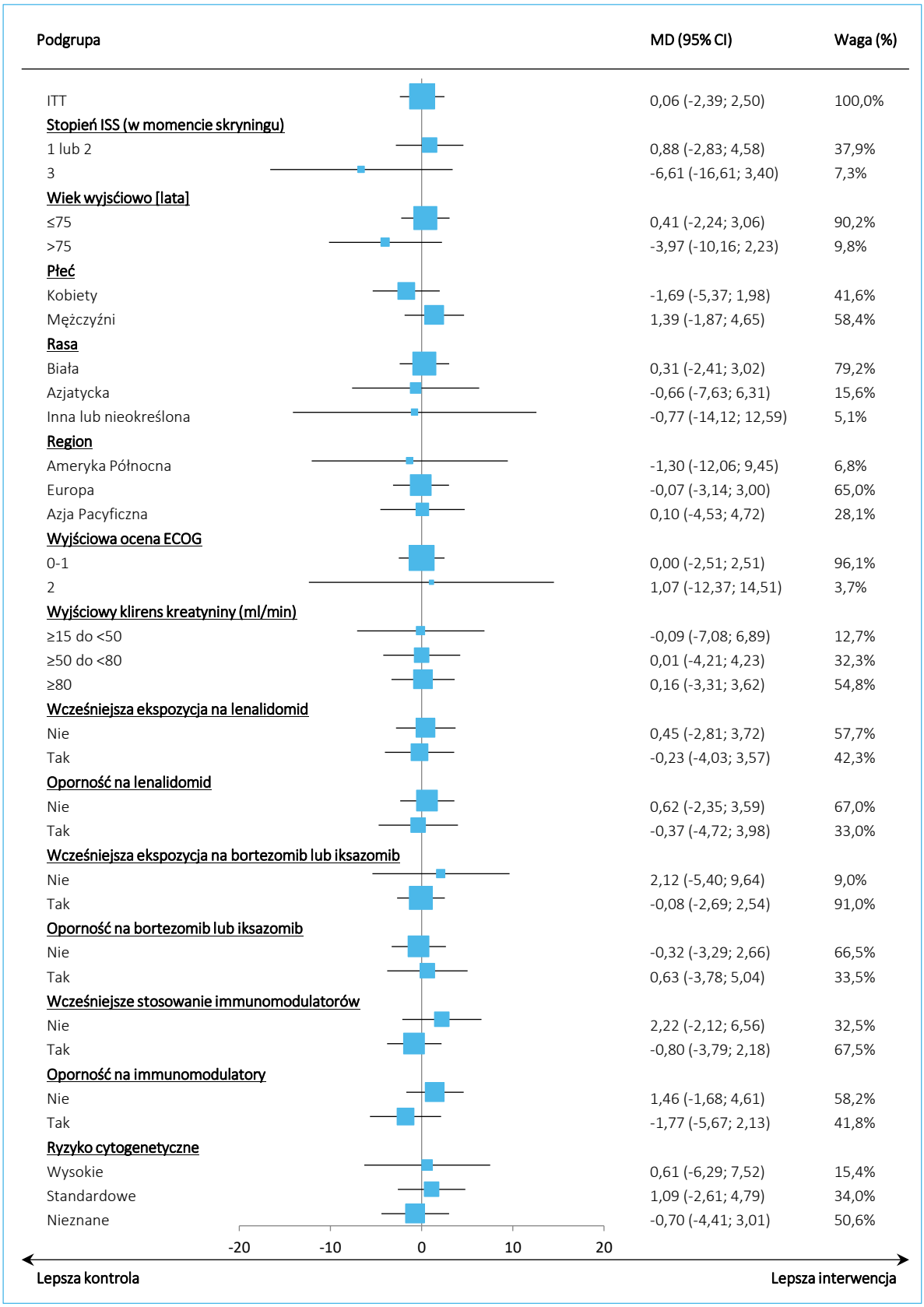
Tabela 43. Zmiany wskaźnika GHS/QoL; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Siegel 2021*).

Punkt czasowy oceny	KdD (N = 281) Średnia zmiana	Kd (128) Średnia zmiana	MD (95% CI)
Ogółem	1,95	1,89	0,06 (-2,39; 2,50)
Cykl 3	0,78	1,35	-0,57 (-3,14; 2,01)
Cykl 6	1,34	1,43	-0,10 (-2,55; 2,35)
Cykl 9	1,89	1,52	0,37 (-2,10; 2,84)
Cykl 12	2,45	1,61	0,84 (-1,81; 3,49)
Cykl 15	3,00	1,69	1,31 (-1,63; 4,25)
Cykl 18	3,55	1,78	1,78 (-1,55; 5,11)
Cykl 21	4,11	1,86	2,25 (-1,53; 6,02)
Cykl 24	4,66	1,95	2,72 (-1,55; 6,98)

Zarówno w poszczególnych cyklach, jak również analizując ogólnie wypadkową zmianę wyniku wskaźnika GHS/QoL, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami – w szczególności, różnica zmiany wskaźnika GHS/QoL ogółem w grupie KdD względem grupy Kd wyniosła 0,06 (95% CI: -2,39; 2,50) i nie była istotna statystycznie. Dodatkowa analiza eksploracyjna wykonana metodą ANCOVA, mająca na celu ocenę efektu wśród pacjentów, którzy faktycznie pozostawali na leczeniu do danego cyklu leczenia również wskazywała na brak różnic pomiędzy grupami – w cyklu 18 różnica wyniku GHS/QoL wyniosła 4,06 (95% CI: -0,78; 8,89, SE: 2,45) i nie przekroczyła progu istotności statystycznej (5 punktów).

Autorzy publikacji *Siegel 2021* przedstawili również wyniki oceny ogólnej różnicy w zmianie wskaźnika GHS/QoL w wybranych podgrupach chorych – dane te podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 18. Zmiana wyniku wskaźnika GHS/QoL w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Siegel 2021*).



W żadnej z analizowanych podgrup nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku wskaźnika GHS/QoL.

5.4.4.2 Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia

Autorzy publikacji *Siegel 2021* przedstawili również informacje o odsetku pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia, definiowaną jako uzyskanie poprawy wskaźnika GHS/QoL o przynajmniej 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej. Informacje o pacjentach uzyskujących ogółem taką poprawę, a także po zakończeniu określonej liczby cykli terapii, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Klinicznie istotna poprawa jakości życia; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Siegel 2021*).

	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	155/281 (55,2%)	55/128 (43,0%)	**1,65 (1,10; 2,45)**	**1,28 (1,02; 1,61) p = 0,0301**	**0,12 (0,02; 0,23) NNT = 9 (5; 55) p = 0,0211**
Cykl 3	68/262 (26,0%)	28/124 (22,6%)	1,2 (0,7; 1,9)	1,15 (0,78; 1,69) p = 0,4782	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4662
Cykl 6	74/244 (30,3%)	24/96 (25,0%)	1,2 (0,7; 2,1)	1,21 (0,82; 1,80) p = 0,3381	0,05 (-0,05; 0,16) p = 0,3156
Cykl 9	69/203 (34,0%)	11/79 (13,9%)	**3,0 (1,5; 6,0)**	**2,44 (1,37; 4,36) p = 0,0026**	**0,20 (0,10; 0,30) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001**
Cykl 12	61/188 (32,5%)	13/65 (20,0%)	1,9 (0,9; 3,7)	1,62 (0,96; 2,75) p = 0,0725	**0,12 (0,01; 0,24) NNT = 9 (5; 156) p = 0,0388**
Cykl 15	59/164 (36,0%)	13/53 (24,5%)	1,6 (0,8; 3,3)	1,47 (0,88; 2,45) p = 0,1445	0,11 (-0,02; 0,25) p = 0,1019
Cykl 18	46/141 (32,6%)	9/49 (18,4%)	1,9 (0,9; 4,3)	1,78 (0,94; 3,36) p = 0,0767	**0,14 (0,01; 0,28) NNT = 8 (4; 107) p = 0,0359**
Cykl 21	12/43 (27,9%)	1/11 (9,1%)	3,0 (0,4; 52,2)	3,07 (0,45; 21,14) p = 0,2546	0,19 (-0,03; 0,40) p = 0,0884
Cykl 24	3/9 (33,3%)	1/2 (50,0%)	1,0 (0,0; 29,8)	0,67 (0,13; 3,53) p = 0,6333	-0,17 (-0,92; 0,59) p = 0,6666

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem odnotowano znamiennie większy odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotną poprawę jakości życia wśród chorych leczonych schematem KdD, w porównaniu do chorych leczonych schematem Kd: 55,2% vs 43,9%, OR = 1,65 (95% CI: 1,10; 2,45). Istotny wynik potwierdzono również we własnych obliczeniach: RB = 1,28 (95% CI: 1,02; 1,61), p = 0,301, NNT = 9 (95% CI: 5; 55), p = 0,0211.

5.5 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa przedstawiono w publikacjach *Dimopoulos 2020* oraz *Usmani 2022*. W pierwszej z nich podano wyniki analizy podstawowej (odcięcie danych 14 lipca 2019 roku), natomiast w kolejnej – wyniki uaktualnionej analizy (odcięcie danych 15 czerwca 2020 roku). W ramach podstawowej analizy, mediana czasu trwania leczenia pacjentów w momencie odcięcia danych wyniosła 16,1 (IQR: 6,5; 17,7) miesięcy w grupie KdD oraz 9,3 (IQR: 3,5; 16,4) miesięcy w grupie Kd, natomiast w uaktualnionej analizie mediany te wyniosły odpowiednio 18,3 (IQR: 6,5; 28,0) miesięcy oraz 9,3 (IQR: 3,5; 21,5) miesięcy. Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisanego leczenia.

5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Informacje odnośnie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych kwalifikowanych w ogólnych kategoriach odnaleziono w publikacjach *Dimopoulos 2020* oraz *Usmani 2022*, prezentujących wyniki odpowiednio podstawowej analizy oraz analizy z dłuższego okresu obserwacji. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR.*

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odcięcie danych: 14 lipca 2019 (*Dimopoulos 2020*)				
Jakiekolwiek AEs	306/308 (99,4%)	147/153 (96,1%)	**1,03 (1,00; 1,07) p = 0,0484**	**0,03 (0,00; 0,06) NNH = 31 (16; 1463) p = 0,0453**
AEs ≥3 stopnia	253/308 (82,1%)	113/153 (73,9%)	1,11 (1,00; 1,24) p = 0,0530	**0,08 (0,00; 0,16) NNH = 13 (7; 869) p = 0,0469**
SAEs	173/308 (56,2%)	70/153 (45,8%)	**1,23 (1,01; 1,50) p = 0,0431**	**0,10 (0,01; 0,20) NNH = 10 (5; 130) p = 0,0343**
AEs prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	69/308 (22,4%)	38/153 (24,8%)	0,90 (0,64; 1,27) p = 0,5582	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,5645
AEs prowadzące do zakończenia leczenia karfilzomibem	65/308 (21,1%)	33/153 (21,6%)	0,98 (0,67; 1,42) p = 0,9085	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9088
AEs prowadzące do zakończenia leczenia daratumumabem	28/308 (9,1%)	-	-	-

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki stosowanych leków	119/308 (38,6%)	53/153 (34,6%)	1,12 (0,86; 1,45) p = 0,4091	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3995
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki karfilzomibu	77/308 (25,0%)	30/153 (19,6%)	1,28 (0,88; 1,85) p = 0,2037	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,1829
AEs prowadzące do opóźnienia dawki daratumumabu	88/308 (28,6%)	-	-	-
AEs prowadzące do zgonu	30/308 (9,7%)	8/153 (5,2%)	1,86 (0,88; 3,97) p = 0,1065	0,05 (0,00; 0,09) p = 0,0676
Odcięcie danych: 15 czerwca 2020 (*Usmani 2022*)				
Jakiekolwiek AEs	307/308 (99,7%)	148/153 (96,7%)	**1,03 (1,00; 1,06) p = 0,0488**	**0,03 (0,00; 0,06) NNH = 34 (18; 1809) p = 0,0458**
AEs ≥3 stopnia	268/308 (87,0%)	116/153 (75,8%)	**1,15 (1,04; 1,27) p = 0,0066**	**0,11 (0,03; 0,19) NNH = 9 (6; 30) p = 0,0047**
SAEs	194/308 (63,0%)	76/153 (49,7%)	**1,27 (1,06; 1,52) p = 0,0101**	**0,13 (0,04; 0,23) NNH = 8 (5; 27) p = 0,0065**
AEs prowadzące do zakończenia leczenia karfilzomibem	80/308 (26,0%)	34/153 (22,2%)	1,17 (0,82; 1,66) p = 0,3841	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3703
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki karfilzomibu	90/308 (29,2%)	34/153 (22,2%)	1,31 (0,93; 1,85) p = 0,1184	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0991
AEs prowadzące do zgonu^	27/308 (8,8%)	7/153 (4,6%)	1,92 (0,85; 4,30) p = 0,1149	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0726
AEs prowadzące do zgonu uznane za związane z leczeniem	5/308 (1,6%)	0/153 (0,0%)	5,48 (0,31; 98,50) p = 0,2483	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0653

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ w uaktualnionej analizie raportowano w tej kategorii mniej pacjentów niż w analizie podstawowej – nie podano przyczyny tych różnic, być może wynikały one z faktu, że w uaktualnionej analizie raportowano osobno AEs prowadzące do zgonu uznane za związane z leczeniem, i nie doliczono tych zdarzeń do ogólnej liczby zdarzeń prowadzących do zgonu.

W ramach podstawowej analizy odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, a także ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu schematu KdD w porównaniu do schematu Kd, choć zaznaczyć należy, że w obu przypadkach wynik zbliżał się do progu istotności statystycznej: RR = 1,03 (95% CI: 1,00; 1,07), p = 0,0484, NNH = 31 (95% CI: 16; 1463) dla ryzyka wystąpienia jakichkolwiek AEs, oraz RR = 1,23 (95% CI: 1,01; 1,50), p = 0,0431, NNH = 10 (95% CI: 5; 130) dla ryzyka wystąpienia SAEs. W ramach oceny pozostałych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w tym w ryzyku wystąpienia zdarzeń

niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym, ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych czy też ryzyka zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

W dłuższym o 11 miesięcy okresie obserwacji (*Usmani 2022*) stwierdzono istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem: RR = 1,03 (95%CI: 1,00; 1,06); p = 0,0488; NNH = 34 (95%CI: 18; 1809), ryzyka wystąpienia ciężkich AEs: RR = 1,27 (95%CI: 1,06; 1,52); p = 0,0101; NNH = 8 (95%CI: 5; 27) oraz zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia lub wyższym: RR = 1,15 (95%CI: 1,04; 1,27); p = 0,0066; NNH = 9 (95%CI: 6; 30). W przypadku pozostałych rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi grupami. Wśród obserwowanych zgonów, 5 zostało uznanych za związane z leczeniem (wszystkie w grupie KdD, 1,6%), ale nie stwierdzono różnic wobec grupy kontrolnej w ryzyku wystąpienia takich zgonów (p = 0,2483).

W analizowanych publikacjach przedstawiono również wyniki oceny bezpieczeństwa z uwzględnieniem czasu ekspozycji na leczenie, prezentując częstość zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat – dane te dla raportowanych kategorii zdarzeń niepożądanych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, analiza z dopasowaniem względem ekspozycji na leczenie; KdD vs Kd; badanie *CANDOR*.

Badanie	KdD (N = 308) liczba zdarzeń/100 pacjento-lat (95% CI)	Kd (N = 153) liczba zdarzeń/100 pacjento-lat (95% CI)	Stosunek częstości (95% CI)
Odcięcie danych: 14 lipca 2019 (*Dimopoulos 2020*)			
AEs ≥3 stopnia	195,8 (173,1; 221,5)	172,5 (143,4; 207,4)	1,1 (0,9; 1,4)
SAEs	75,9 (65,4; 88,1)	73,4 (58,0; 92,7)	1,0 (0,8; 1,4)
AEs prowadzące do zgonu	9,1 (6,4; 13,0)	6,2 (3,1; 12,4)	1,5 (0,7; 3,2)
Odcięcie danych: 15 czerwca 2020 (*Usmani 2022*)			
AEs ≥3 stopnia	171,2	151,9	bd
AEs prowadzące do zgonu	6,9	5,6	bd

Przy uwzględnieniu czasu ekspozycji na leczenie, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu nie różniła się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami – stosunki częstości zdarzeń wyrażonych na 100 pacjento-lat w grupie KdD do grupy Kd wyniosły odpowiednio dla tych zdarzeń 1,1 (95% CI: 0,9; 1,4), 1,0 (95% CI: 0,8; 1,4) oraz 1,5 (95% CI: 0,7; 3,2). W dłuższym okresie obserwacji częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3 lub wyższym stopniu nasilenia oraz AEs prowadzących do zgonu była podobna w obu grupach i zbliżona do częstości obserwowanych w ramach podstawowej analizy.

5.5.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowano zarówno w głównej analizie badania *CANDOR* (publikacja *Dimopoulos 2020*), jak i w dłuższym okresie obserwacji (publikacja *Usmani 2022*). W publikacji *Dimopoulos 2020* poszczególne zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale na zdarzenia hematologiczne, niehematologiczne oraz zdarzenia będące przedmiotem szczególnego zainteresowania. Podsumowanie częstości występowania tych zdarzeń podsumowano w kolejnych podrozdziałach.

5.5.2.1 Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych klasyfikowanych jako hematologiczne, zarówno bez względu na stopień nasilenia, jak również w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, raportowane w publikacji *Dimopoulos 2020* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 47. Hematologiczne zdarzenia niepożądane; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Dimopoulos 2020*).

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs bez względu na stopień nasilenia				
Trombocytopenia	115/308 (37,3%)	45/153 (29,4%)	1,27 (0,95; 1,69) p = 0,1007	0,08 (-0,01; 0,17) p = 0,0849
Niedokrwistość	101/308 (32,8%)	48/153 (31,4%)	1,05 (0,79; 1,39) p = 0,7598	0,01 (-0,08; 0,10) p = 0,7580
Neutropenia	43/308 (14,0%)	15/153 (9,8%)	1,42 (0,82; 2,48) p = 0,2118	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1815
Limfopenia	27/308 (8,8%)	12/153 (7,8%)	1,12 (0,58; 2,14) p = 0,7379	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7330
AEs w stopniu nasilenia ≥3				
Trombocytopenia	75/308 (24,4%)	25/153 (16,3%)	1,49 (0,99; 2,24) p = 0,0559	**0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0381**
Niedokrwistość	51/308 (16,6%)	22/153 (14,4%)	1,15 (0,73; 1,83) p = 0,5484	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5382
Neutropenia	26/308 (8,4%)	9/153 (5,9%)	1,44 (0,69; 2,99) p = 0,3340	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,3012
Limfopenia	21/308 (6,8%)	11/153 (7,2%)	0,95 (0,47; 1,92) p = 0,8825	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,8835

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W kategorii hematologicznych zdarzeń niepożądanych rozpatrywano ryzyko wystąpienia trombocytopenii, niedokrwistości, neutropenii oraz limfopenii – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia tych zdarzeń, zarówno ogółem jak i w przynajmniej 3 stopniu nasilenia.

5.5.2.2 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej podsumowano ryzyko wystąpienia niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, raportowanych w publikacji *Dimopoulos 2020*.

Tabela 48. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Dimopoulos 2020*).

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs bez względu na stopień nasilenia				
Nadciśnienie tętnicze	94/308 (30,5%)	42/153 (27,5%)	1,11 (0,82; 1,51) p = 0,4999	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4916
Zakażenia górnych dróg oddechowych	90/308 (29,2%)	35/153 (22,9%)	1,28 (0,91; 1,79) p = 0,1569	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1374
Biegunka	97/308 (31,5%)	22/153 (14,4%)	**2,19 (1,44; 3,33) p = 0,0003**	**0,17 (0,10; 0,25) NNH = 6 (5; 11) p < 0,0001**
Zmęczenie	75/308 (24,4%)	28/153 (18,3%)	1,33 (0,90; 1,96) p = 0,1495	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1274
Duszność	61/308 (19,8%)	34/153 (22,2%)	0,89 (0,61; 1,29) p = 0,5441	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,5513
Zapalenie płuc	55/308 (17,9%)	19/153 (12,4%)	1,44 (0,89; 2,33) p = 0,1415	0,05 (-0,01; 0,12) p = 0,1144
AEs w stopniu nasilenia ≥3				
Nadciśnienie tętnicze	54/308 (17,5%)	20/153 (13,1%)	1,34 (0,83; 2,16) p = 0,2257	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,2001
Zakażenia górnych dróg oddechowych	8/308 (2,6%)	2/153 (1,3%)	1,99 (0,43; 9,24) p = 0,3814	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3173
Biegunka	12/308 (3,9%)	1/153 (0,7%)	5,96 (0,78; 45,42) p = 0,0849	**0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0113**
Zmęczenie	24/308 (7,8%)	7/153 (4,6%)	1,70 (0,75; 3,86) p = 0,2027	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1578
Duszność	12/308 (3,9%)	4/153 (2,6%)	1,49 (0,49; 4,54) p = 0,4831	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4501
Zapalenie płuc	41/308 (13,3%)	13/153 (8,5%)	1,57 (0,87; 2,83) p = 0,1378	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1051

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości przypadków, raportowane zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością, zarówno w ocenie zdarzeń bez względu na stopień nasilenia, jak również w stopniu nasilenia przynajmniej 3. Jedynie w przypadku biegunki rozpatrywanej bez względu na stopień nasilenia odnotowano istotne zwiększenie ryzyka jej wystąpienia po zastosowaniu interwencji KdD w porównaniu ze schematem Kd: RR = 2,19 (95% CI: 1,44; 3,33), p = 0,0003, NNH = 6 (95% CI: 5; 11).

5.5.2.3 Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania

W tabeli poniżej podsumowano zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania – zarówno bez względu na stopień nasilenia, jak i zdarzenia w przynajmniej 3 stopniu nasilenia.

Tabela 49. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Dimopoulos 2020*).

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs bez względu na stopień nasilenia				
Zakażenia dróg oddechowych	225/308 (73,1%)	84/153 (54,9%)	**1,33 (1,14; 1,56) p = 0,0004**	**0,18 (0,09; 0,27) NNH = 6 (4; 12) p = 0,0001**
Zakażenia wirusowe	63/308 (20,5%)	22/153 (14,4%)	1,42 (0,91; 2,22) p = 0,1206	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0961
Neuropatia obwodowa	53/308 (17,2%)	13/153 (8,5%)	**2,03 (1,14; 3,60) p = 0,0161**	**0,09 (0,03; 0,15) NNH = 12 (7; 39) p = 0,0052**
Reakcje związane z wlewem daratumumabu	56/308 (18,2%)	-	-	-
Niewydolność serca	23/308 (7,5%)	16/153 (10,5%)	0,71 (0,39; 1,31) p = 0,2776	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3012
Ostra niewydolność nerek	18/308 (5,8%)	12/153 (7,8%)	0,75 (0,37; 1,51) p = 0,4129	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4334
Choroba niedokrwienna serca	13/308 (4,2%)	5/153 (3,3%)	1,29 (0,47; 3,56) p = 0,6206	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6042
AEs w stopniu nasilenia ≥3				
Zakażenia dróg oddechowych	89/308 (28,9%)	24/153 (15,7%)	**1,84 (1,23; 2,77) p = 0,0033**	**0,13 (0,06; 0,21) NNH = 8 (5; 19) p = 0,0007**
Zakażenia wirusowe	19/308 (6,2%)	3/153 (2,0%)	3,15 (0,95; 10,47) p = 0,0617	**0,04 (0,01; 0,08) p = 0,0175**
Neuropatia obwodowa	3/308 (1,0%)	0/153 (0,0%)	3,49 (0,18; 67,11) p = 0,4075	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,1980
Reakcje związane z wlewem daratumumabu	7/308 (2,3%)	-	-	-
Niewydolność serca	12/308 (3,9%)	13/153 (8,5%)	**0,46 (0,21; 0,98) p = 0,0444**	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0668
Ostra niewydolność nerek	9/308 (2,9%)	10/153 (6,5%)	0,45 (0,19; 1,08) p = 0,0728	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,1030
Choroba niedokrwienna serca	9/308 (2,9%)	4/153 (2,6%)	1,12 (0,35; 3,57) p = 0,8511	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8482

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród zdarzeń analizowanych bez względu na stopień nasilenia, zakażenia górnych dróg oddechowych występowały istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących schemat leczenia KdD, w porównaniu z grupą chorych otrzymujących schemat Kd: RR = 1,33 (95% CI: 1,14; 1,56), p = 0,0004, NNH = 6 (95% CI: 4; 12). Również neuropatia obwodowa występowała istotnie częściej wśród pacjentów leczonych schematem KdD: 2,03 (95% CI: 1,14; 3,60), p = 0,0161, NNT = 12 (95% CI: 7; 39). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych bez względu na stopień nasilenia obserwowano podobne ryzyko ich wystąpienia w analizowanych grupach.

W większości przypadków, zdarzenia niepożądane w 3 lub wyższym stopniu nasilenia występowały z podobną częstością wśród pacjentów otrzymujących oba testowane schematy – wyjątek stwierdzono jednak w przypadku ryzyka wystąpienia zakażenia dróg oddechowych, które stwierdzano istotnie częściej u chorych otrzymujących schemat leczenia KdD: RR = 1,84 (95% CI: 1,23; 2,77), p = 0,0033, NNH = 8 (95% CI: 5; 19).

5.5.2.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane w dłuższym okresie obserwacji

W tabeli poniżej podsumowano poszczególne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania, raportowane w publikacji *Usmani 2022*, bez względu na stopień nasilenia.

Tabela 50. Poszczególne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia				
Biegunka	110/308 (35,7%)	26/153 (17,0%)	**2,10 (1,44; 3,08) p = 0,0001**	**0,19 (0,11; 0,27) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001**
Zakażenia górnych dróg oddechowych	100/308 (32,5%)	36/153 (23,5%)	1,38 (0,99; 1,92) p = 0,0543	**0,09 (0,00; 0,17) p = 0,0397**
Nudności	59/308 (19,2%)	22/153 (14,4%)	1,33 (0,85; 2,09) p = 0,2112	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1865
Gorączka	65/308 (21,1%)	25/153 (16,3%)	1,29 (0,85; 1,96) p = 0,2309	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2084
Niedokrwistość	109/308 (35,4%)	49/153 (32,0%)	1,11 (0,84; 1,46) p = 0,4779	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4698
Kaszel	54/308 (17,5%)	30/153 (19,6%)	0,89 (0,60; 1,34) p = 0,5854	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,5920
Zmęczenie	78/308 (25,3%)	29/153 (19,0%)	1,34 (0,91; 1,95) p = 0,1347	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1133
Duszność	67/308 (21,8%)	36/153 (23,5%)	0,92 (0,65; 1,32) p = 0,6653	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6692
Ból pleców	56/308 (18,2%)	16/153 (10,5%)	**1,74 (1,03; 2,93) p = 0,0373**	**0,08 (0,01; 0,14) NNH = 13 (8; 81) p = 0,0196**
Zapalenie oskrzeli	57/308 (18,5%)	19/153 (12,4%)	1,49 (0,92; 2,41) p = 0,1045	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0789
Bezsenność	62/308 (20,1%)	17/153 (11,1%)	**1,81 (1,10; 2,99) p = 0,0199**	**0,09 (0,02; 0,16) NNH = 12 (7; 44) p = 0,0083**
Wymioty	46/308 (14,9%)	13/153 (8,5%)	1,76 (0,98; 3,15) p = 0,0585	**0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0338**
Nadciśnienie tętnicze	109/308 (35,4%)	46/153 (30,1%)	1,18 (0,89; 1,57) p = 0,2620	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2472
Ból głowy	44/308 (14,3%)	19/153 (12,4%)	1,15 (0,70; 1,90) p = 0,5843	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5749

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Trombocytopenia	117/308 (38,0%)	45/153 (29,4%)	1,29 (0,97; 1,72) p = 0,0774	0,09 (0,00; 0,18) p = 0,0627
Skurcze mięśni	38/308 (12,3%)	18/153 (11,8%)	1,05 (0,62; 1,77) p = 0,8594	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8583
Obrzęk obwodowy	36/308 (11,7%)	14/153 (9,2%)	1,28 (0,71; 2,30) p = 0,4130	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3918
Zapalenie płuc	75/308 (24,4%)	23/153 (15,0%)	**1,62 (1,06; 2,48) p = 0,0261**	**0,09 (0,02; 0,17) NNH = 11 (6; 53) p = 0,0138**
AEs będące przedmiotem specjalnego zainteresowania bez względu na stopień nasilenia				
Zakażenia dróg oddechowych	240/308 (77,9%)	88/153 (57,5%)	**1,35 (1,17; 1,57) p < 0,0001**	**0,20 (0,11; 0,30) NNH = 5 (4; 9) p < 0,0001**
Reakcje w miejscu iniekcji	139/308 (45,1%)	48/153 (31,4%)	**1,44 (1,10; 1,87) p = 0,0071**	**0,14 (0,05; 0,23) NNH = 8 (5; 23) p = 0,0034**
Neuropatia obwodowa	60/308 (19,5%)	14/153 (9,2%)	**2,13 (1,23; 3,68) p = 0,0069**	**0,10 (0,04; 0,17) NNH = 10 (6; 26) p = 0,0015**
Neutropenia	47/308 (15,3%)	15/153 (9,8%)	1,56 (0,90; 2,69) p = 0,1135	0,05 (-0,01; 0,12) p = 0,0841
Niewydolność serca	27/308 (8,8%)	17/153 (11,1%)	0,79 (0,44; 1,40) p = 0,4191	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4358
Ostra niewydolność nerek	23/308 (7,5%)	13/153 (8,5%)	0,88 (0,46; 1,69) p = 0,6979	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7037
Zakażenie wirusowe	73/308 (23,7%)	24/153 (15,7%)	1,51 (0,99; 2,30) p = 0,0532	**0,08 (0,01; 0,15) p = 0,0354**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Większość ocenianych zdarzeń niepożądanych występowała z podobną częstością w obu analizowanych grupach chorych, jednak obserwowano wyjątki, w których ryzyko wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego było istotnie zwiększone w grupie KdD – taka sytuacja dotyczyła zdarzeń biegunki (p = 0,0001), bólu pleców (p= 0,0373), bezsenności (p = 0,0199) oraz zapalenia płuc (p = 0,0261). Wśród AEs specjalnego zainteresowania, zakażenia dróg oddechowych (p < 0,0001), reakcje w miejscu iniekcji (p = 0,0071) oraz neuropatia obwodowa (p = 0,0069).

W tabeli poniżej przedstawiono z kolei wyniki oceny ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub wyższym.

Tabela 51. Poszczególne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania w stopniu nasilenia ≥3; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*).

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥3				
Biegunka	15/308 (4,9%)	1/153 (0,7%)	7,45 (0,99; 55,89) p = 0,0507	**0,04 (0,01; 0,07) p = 0,0024**
Zakażenia górnych dróg oddechowych	12/308 (3,9%)	2/153 (1,3%)	2,98 (0,68; 13,15) p = 0,1493	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0712
Nudności	0/308 (0,0%)	1/153 (0,7%)	0,17 (0,01; 4,05) p = 0,2708	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4275
Gorączka	6/308 (2,0%)	1/153 (0,7%)	2,98 (0,36; 24,54) p = 0,3099	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2053
Niedokrwistość	53/308 (17,2%)	23/153 (15,0%)	1,14 (0,73; 1,79) p = 0,5556	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5459
Kaszel	0/308 (0,0%)	0/153 (0,0%)	-	-
Zmęczenie	24/308 (7,8%)	7/153 (4,6%)	1,70 (0,75; 3,86) p = 0,2027	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1578
Duszność	14/308 (4,6%)	4/153 (2,6%)	1,74 (0,58; 5,19) p = 0,3218	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,2706
Ból pleców	7/308 (2,3%)	2/153 (1,3%)	1,74 (0,37; 8,27) p = 0,4870	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4401
Zapalenie oskrzeli	9/308 (2,9%)	2/153 (1,3%)	2,24 (0,49; 10,22) p = 0,2996	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2241
Bezsenność	15/308 (4,9%)	3/153 (2,0%)	2,48 (0,73; 8,45) p = 0,1453	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0799
Wymioty	1/308 (0,3%)	0/153 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,49) p = 0,8051	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5917
Nadciśnienie tętnicze	65/308 (21,1%)	23/153 (15,0%)	1,40 (0,91; 2,17) p = 0,1257	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1016
Ból głowy	3/308 (1,0%)	1/153 (0,7%)	1,49 (0,16; 14,21) p = 0,7288	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7091
Trombocytopenia	76/308 (24,7%)	25/153 (16,3%)	**1,51 (1,00; 2,27) p = 0,0478**	**0,08 (0,01; 0,16) NNH = 12 (7; 133) p = 0,0312**
Skurcze mięśni	2/308 (0,7%)	2/153 (1,3%)	0,50 (0,07; 3,49) p = 0,4820	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,5214
Obrzęk obwodowy	1/308 (0,3%)	1/153 (0,7%)	0,50 (0,03; 7,89) p = 0,6199	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6512
Zapalenie płuc	54/308 (17,5%)	14/153 (9,2%)	**1,92 (1,10; 3,34) p = 0,0216**	**0,08 (0,02; 0,15) NNH = 12 (7; 47) p = 0,0084**

Badanie	KdD n/N (%)	Kd n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs będące przedmiotem specjalnego zainteresowania w stopniu nasilenia ≥3				
Zakażenia dróg oddechowych	104/308 (33,8%)	25/153 (16,3%)	**2,07 (1,40; 3,06) p = 0,0003**	**0,17 (0,10; 0,25) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001**
Reakcje w miejscu iniekcji	44/308 (14,3%)	8/153 (5,2%)	**2,73 (1,32; 5,66) p = 0,0068**	**0,09 (0,04; 0,14) NNH = 12 (7; 27) p = 0,0007**
Neuropatia obwodowa	6/308 (2,0%)	0/153 (0,0%)	6,48 (0,37; 114,26) p = 0,2019	**0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0375**
Neutropenia	29/308 (9,4%)	10/153 (6,5%)	1,44 (0,72; 2,88) p = 0,3013	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2681
Niewydolność serca	12/308 (3,9%)	13/153 (8,5%)	**0,46 (0,21; 0,98) p = 0,0444**	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0668
Ostra niewydolność nerek	10/308 (3,3%)	10/153 (6,5%)	0,50 (0,21; 1,17) p = 0,1087	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1418
Zakażenie wirusowe	21/308 (6,8%)	3/153 (2,0%)	**3,48 (1,05; 11,48) p = 0,0408**	**0,05 (0,01; 0,08) NNH = 21 (12; 78) p = 0,0077**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

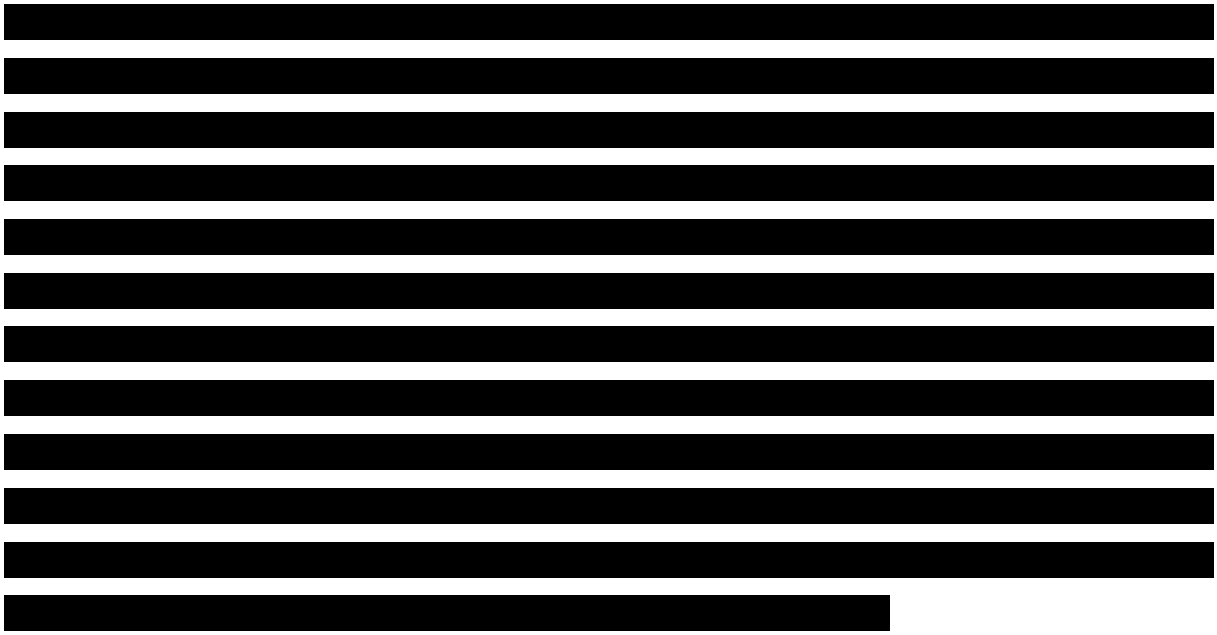
W większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi badaniami w ryzyku ich wystąpienia – odnotowano jednak zwiększone ryzyko wystąpienia w grupie leczonej KdD trombocytopenii, RR = 1,51 (95% CI: 1,00; 2,27), p = 0,0478, NNH = 12 (95% CI: 7; 133) oraz zapalenia płuc, RR = 1,92 (95% CI: 1,10; 3,34), p = 0,0216, NNH = 12 (95% CI; 7; 47).

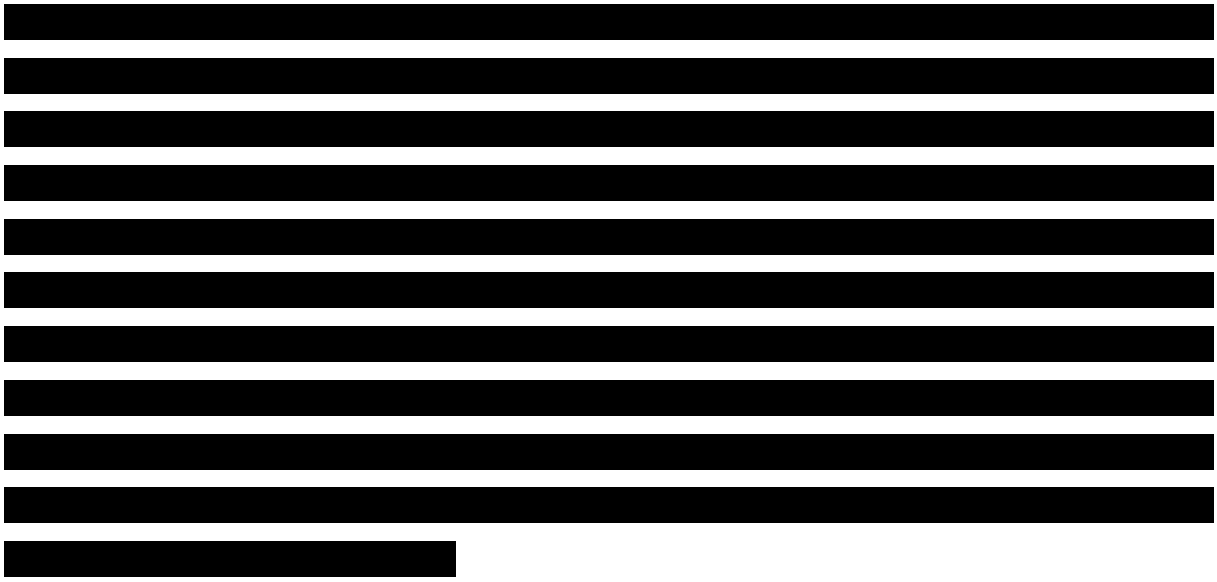
W przypadku AEs będących przedmiotem specjalnego zainteresowania, część z nich również występowała z podobną częstością w analizowanych grupach – odnotowano jednak zwiększone ryzyko wystąpienia w grupie leczonej KdD zakażeń dróg oddechowych, RR = 2,07 (95% CI: 1,40; 3,06), p = 0,0003, NNH = 6 (95% CI: 4; 11), oraz reakcji w miejscu iniekcji, RR = 2,73 (95% CI: 1,32; 5,66), p = 0,0068, NNH = 12 (95% CI: 7; 27). W przypadku zakażenia wirusowego odnotowano również zwiększone ryzyko jego wystąpienia w grupie leczonej KdD, RR = 3,48 (95% CI: 1,05; 11,48), p = 0,0408, NNH = 21 (12; 78). W przypadku neutropenii, ryzyko jej wystąpienia było podobne w obu grupach leczonych. Z kolei w przypadku niewydolności serca i ostrej niewydolności nerek ryzyko ich wystąpienia jest niższe w grupie leczonej.

6 KdD vs DVd oraz PVd –analizy pośrednie korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC

6.1 Metodyka analizy MAIC

[redacted]





[redacted]

6.2 Porównanie KdD vs DVd

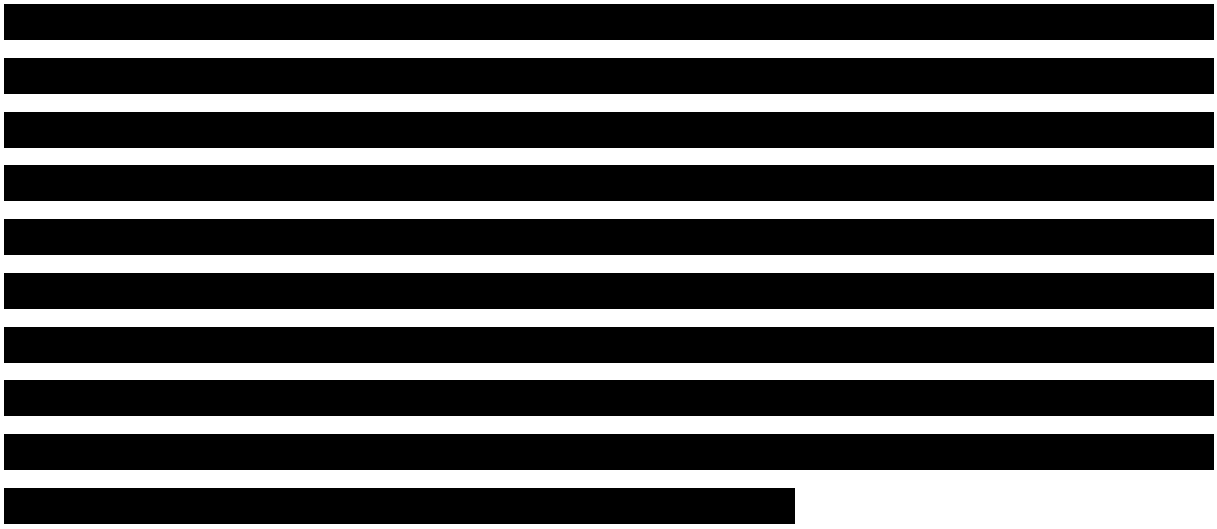
6.2.1 [redacted]

6.2.1.1 [redacted]

[redacted]

Tabela 52. [redacted]

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



Wykres 19. [redacted]

Wykres 20. [redacted]

Wykres 21. [redacted]

Dodatkowo, w tabeli poniżej zaprezentowano podsumowanie wyników raportowanych dla populacji ITT w publikacji *Weisel 2022*.

Tabela 53. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza MAIC; KdD vs DVd, populacja ITT (*Weisel 2022*).

Oceniany parametr	KdD (po dopasowaniu)	DVd
Dane dla KdD z odcięciem danych czerwiec 2020, ocena ORCA		
PFS 8-miesięczne	76,3%	72,2%
PFS 12-miesięczne	72,7%	59,9%
PFS 18-miesięczne	65,3%	46,9%
HR (95% CI) ogółem	**0,64 (0,46; 0,90)**	
HR (95% CI) w tygodniach 1-24	1,20 (0,62; 1,87)	
HR (95% CI) w tygodniach >24	**0,48 (0,33; 0,69)**	
HR (95% CI) bez dopasowania	**0,54 (0,41; 0,70)**	
HR (95% CI), uwzględnienie w dopasowaniu ryzyka cytogenetycznego	**0,63 (0,37; 0,81)**	
HR (95% CI), uwzględnienie w dopasowaniu oporności na lenalidomid	**0,64 (0,38; 0,77)**	
HR (95% CI), nieuwzględnienie w dopasowaniu wcześniejszego leczenia bortezomibem	**0,62 (0,43; 0,71)**	
HR (95% CI), uwzględnienie w dopasowaniu oporności na lenalidomid, nieuwzględnienie w dopasowaniu wcześniejszego leczenia bortezomibem	**0,55 (0,42; 0,74)**	

[redacted]

6.2.1.2 Chorzy otrzymujący wcześniejsze leczenie bortezomibem (*bortezomib exposed*)

[redacted]

Tabela 54. [redacted]

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 22. [redacted]

Wykres 23. [redacted]

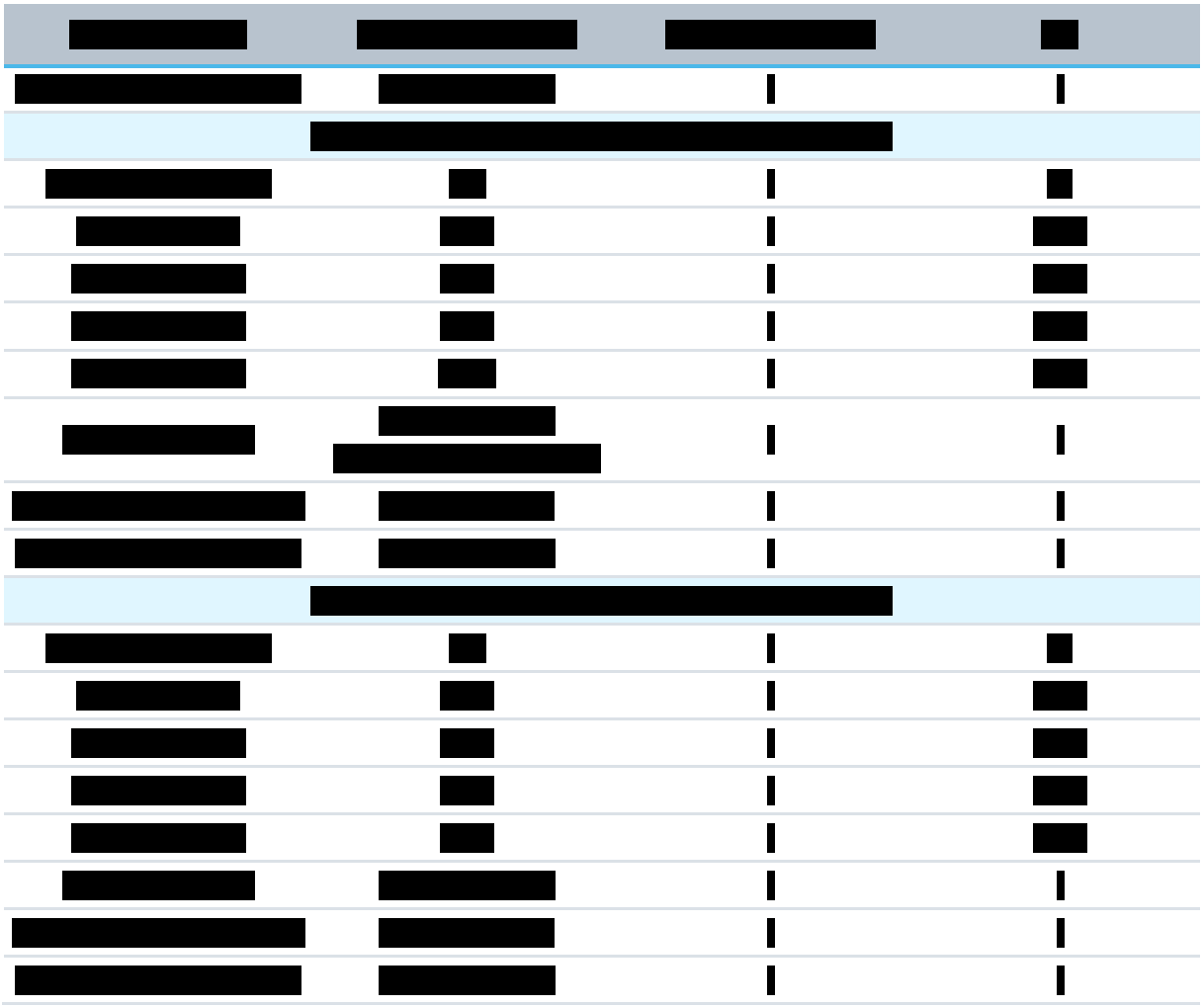
Wykres 24. [redacted]

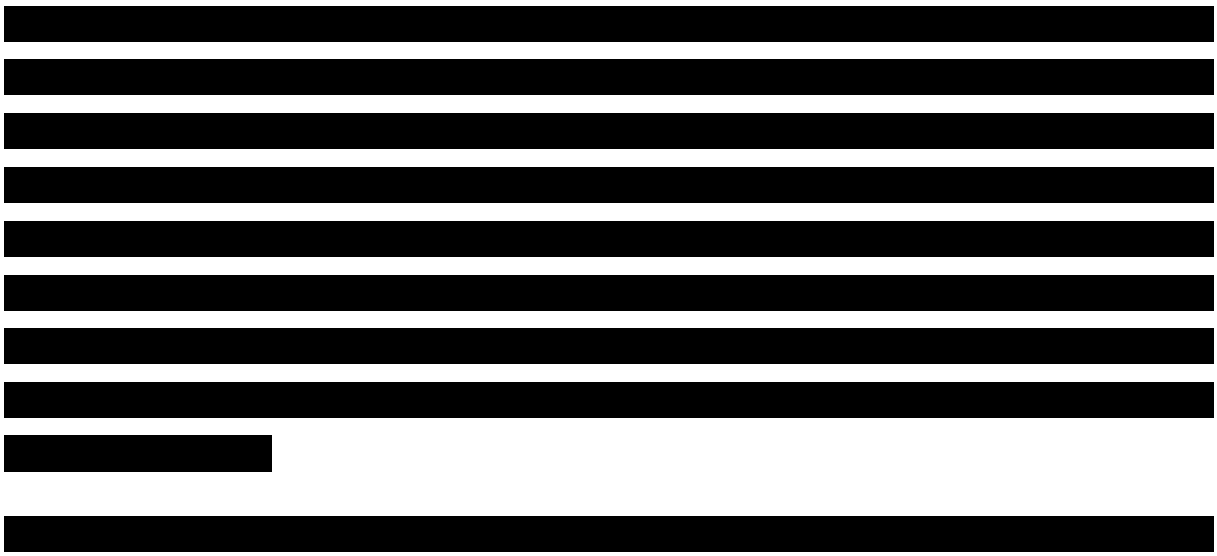
6.2.1.3 [redacted]

[redacted]

Tabela 55. [redacted]

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





Wykres 25. [redacted]

Wykres 26. [redacted]

Wykres 27. [redacted]

6.2.1.4 [redacted]

[redacted]

Tabela 56. [redacted]

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

[redacted]

[redacted] KdD, ryzyko [redacted]

Wykres 28. [redacted]

Wykres 29. [redacted]

Wykres 30. [redacted]

6.2.2 [redacted]

[redacted]

Tabela 57. [redacted]

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

[redacted]

Tabela 58. [redacted]

6.2.3 Ocena bezpieczeństwa

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki oceny bezpieczeństwa, prowadzonej w ramach analizy MAIC opisanej w publikacji *Weisel 2022*. Autorzy raportowali odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (w 3 lub 4 stopniu nasilenia, występujące u przynajmniej 5% chorych), ale nie podano dokładnie liczebności kohort w analizie bezpieczeństwa po dopasowaniu MAIC, więc nie było możliwe obliczenie ryzyka względnego wystąpienia danego zdarzenia pomiędzy przedstawionymi grupami.

Tabela 59. Zdarzenia niepożądane występujące u 5% chorych lub więcej w kohortach KdD przed i po dopasowaniu MAIC, w porównaniu z kohortą DVd (*Weisel 2022*).

Zdarzenie niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia	KdD (bez dopasowania)	KdD (po dopasowaniu)	DVd
Trombocytopenia	24,2%	23,0%	46,1%
Niedokrwistość	15,5%	18,0%	15,6%
Neutropenia	10,3%	15,1%	13,6%
Zapalenie płuc	16,5%	15,7%	10,3%
Limfopenia	8,8%	5,9%	9,9%
Nadciśnienie tętnicze	22,2%	16,0%	6,6%
Zmęczenie	8,8%	5,9%	4,9%

Zdarzenie niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia	KdD (bez dopasowania)	KdD (po dopasowaniu)	DVd
Infekcja górnych dróg oddechowych	5,2%	6,0%	2,5%
Podwyższone stężenie aminotrans-ferazy alaninowej	1,0%	6,5%	NR
Bezsenność	6,2%	2,7%	NR
Ostra niewydolność nerek	2,6%	5,8%	NR
Zapalenie oskrzeli	3,1%	5,6%	NR
Astenia	3,6%	5,5%	NR
Katarakta	5,2%	4,0%	NR
Duszność	5,2%	4,0%	NR

NR – nie raportowano.

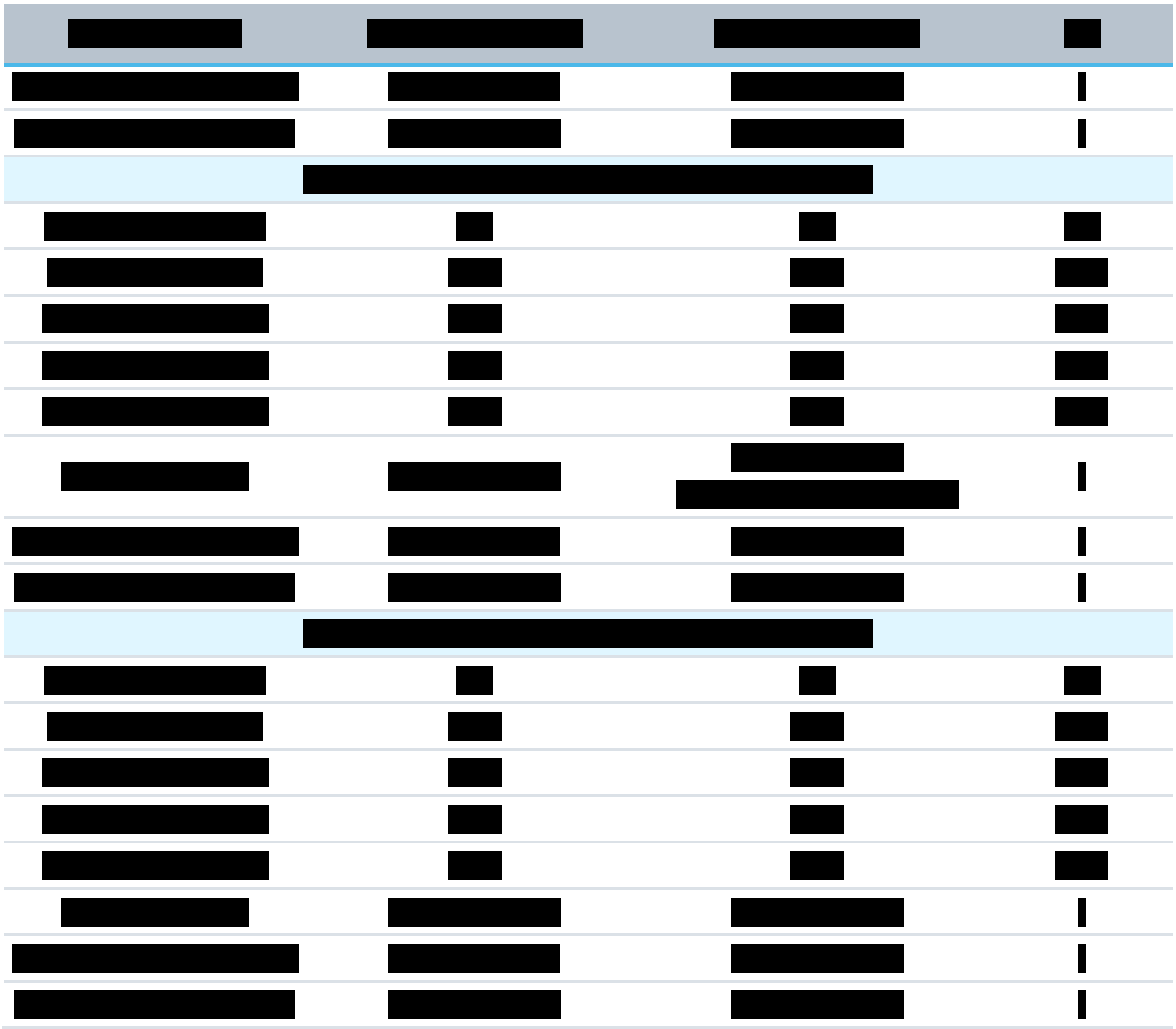
Po dopasowaniu, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu nasilenia 3 lub 4 w grupie KdD w porównaniu z DVd były trombocytopenia (23,0% vs 46,1%), niedokrwistość (18,0% vs 15,6%), neutropenia (15,1% vs 13,6%) oraz zapalenie płuc (15,7% vs 10,3%). Autorzy zaznaczyli, że neuropatia obwodowa (nie raportowana w tabeli) występowała co prawda częściej w grupie DVd (0,6% vs 4,5%), zdarzenia sercowo-naczyniowe jak np. przypadki nadciśnienia tętniczego występowały częściej w grupie KdD (16,0% vs 6,6%).

6.3 Porównanie KdD vs PVd

[redacted]

Tabela 60. [redacted]

[redacted]



[redacted]

Wykres 31. [redacted]

Wykres 32. [redacted]

Wykres 33. [redacted]

W doniesieniu konferencyjnym *Chari 2021* (plakat) przedstawiono wyniki dodatkowych analiz PFS (analizy wrażliwości i dodatkowa podgrupa) przeprowadzonych dla porównania schematów KdD i PVd.

Tabela 61. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza MAIC; KdD vs PVd, populacja chorych otrzymujących wcześniej leczenie lenalidomidem (*Chari 2021*).

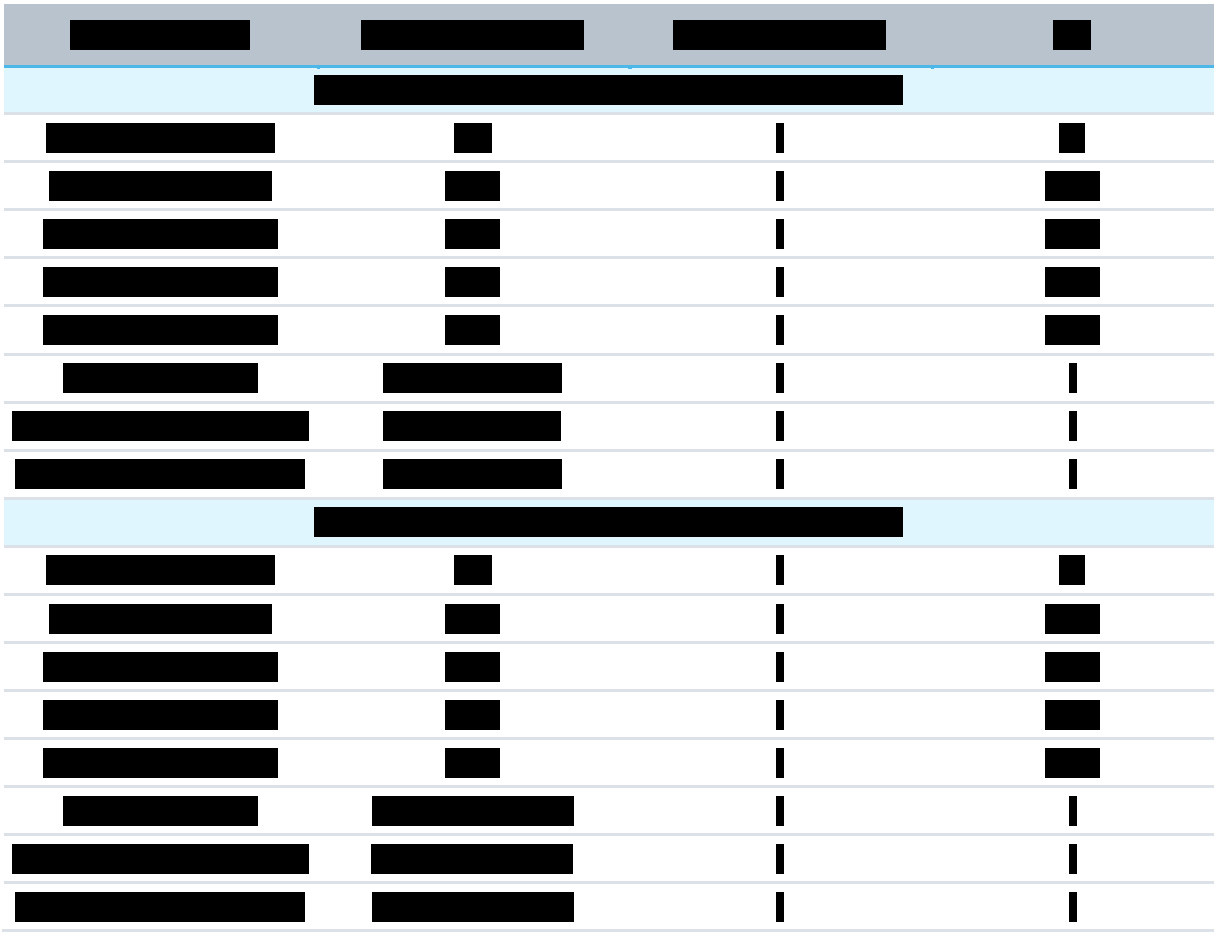
Oceniany parametr	KdD vs PVd HR (95% CI)
Ogółem po dopasowaniu	0,539 (0,395; 0,736)
Uwzględnienie w dopasowaniu oporności na ostatnio stosowaną linię leczenia	0,539 (0,395; 0,736)
Uwzględnienie w dopasowaniu statusu ECOG	0,551 (0,404; 0,751)
Uwzględnienie w dopasowaniu wcześniejszego przeszczepienia komórek macierzystych	0,527 (0,386; 0,721)
Podgrupa chorych z opornością na wcześniejsze leczenie lenalidomidem, analiza bez dopasowania	0,468 (0,326; 0,671)

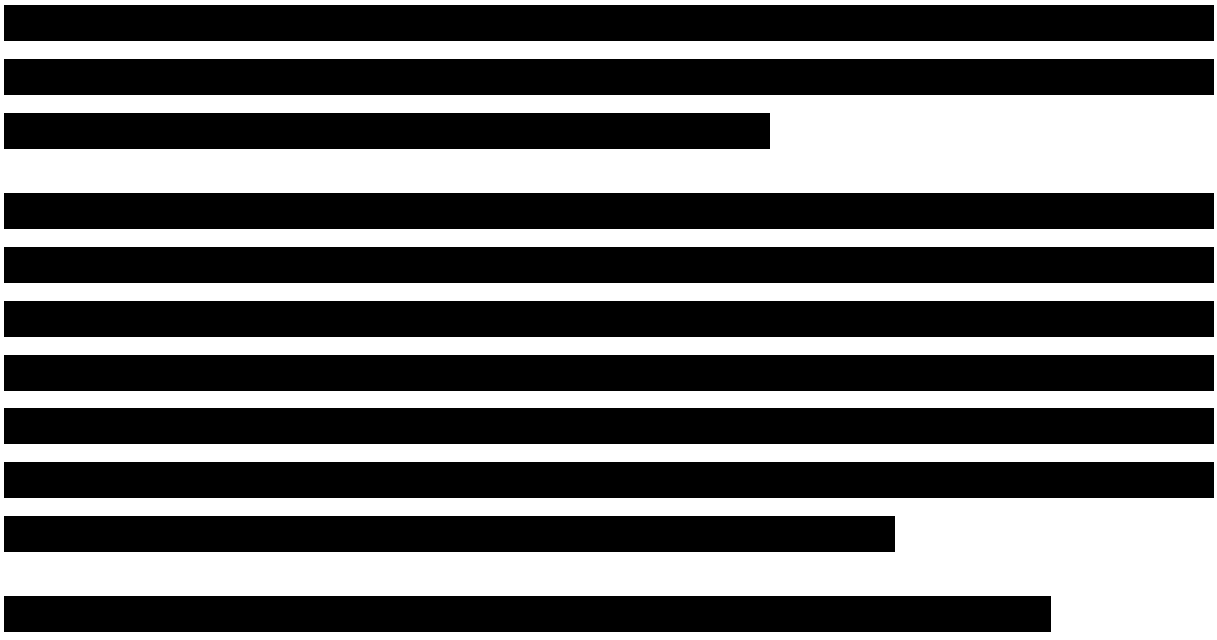
W każdej z przeprowadzonych analiz wynik był liczbowo zbliżony do tego w całej populacji chorych otrzymujących wcześniej lenalidomid i podobnie jak w przypadku ogólnej dopasowanej analizy był istotny statystycznie i wskazywał na zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu po zastosowaniu schematu KdD.

6.3.1.2 [redacted]

[redacted]

Tabela 62. [redacted]





Wykres 34. [redacted]

Wykres 35. [redacted]

Wykres 36.

6.3.2

Tabela 63.

[redacted]

Tabela 64. [redacted]

[redacted]

7 Badania bez randomizacji – schemat KdD (*Chari 2019*)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jednoramienne badanie bez randomizacji oceniające karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego: *EQUULEUS* (publikacja: *Chari 2019*).

7.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *EQUULEUS* to prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, wieloramienne badanie fazy Ib, w którym przeprowadzano ocenę daratumumabu w połączeniu z rożnymi schematami leczenia u pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytowego. W publikacji *Chari 2019* omówiono jednak jedynie wyniki leczenia z ramienia KdD.

Celem badania *EQUULEUS* była ocena bezpieczeństwa oraz wstępna ocena skuteczności karfilzomibu w połączeniu z deksametazonem i daratumumabem (schemat KdD). Ocena bezpieczeństwa obejmowała monitorowanie zdarzeń niepożądanych, badanie fizykalne, elektrokardiogram, badania laboratoryjne, pomiary parametrów życiowych oraz ocenę stanu sprawności ECOG. Dodatkowo zbadano odpowiedź na leczenie schematem KdD za pomocą oceny odetka chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie ogółem (ORR), przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS). Odpowiedź na leczenie i progresję choroby oceniano zgodnie z kryteriami odpowiedzi IMWG pod koniec każdego cyklu leczenia. Pomiary białka M w surowicy i moczu były oceniane przez centralne laboratorium. Każdorazowo, gdy podejrzewano odpowiedź całkowitą (CR) wykonywano immunofiksację (IFE) surowicy i moczu za pomocą elektroforezy. Oznaczenie IFE specyficzne dla daratumumabu było używane do potwierdzenia odpowiedzi całkowitej dla próbek pacjentów, u których podejrzewano interferencję daratumumabu z IFE. W badaniu wykonywano również ocenę farmakokinetyczną, jednak taka analiza nie stanowi przedmiotu oceny w niniejszym raporcie, w związku z czym nie prezentowano jej wyników.

W badaniu oceniano ogółem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, a także chorych opornych na leczenie lenalidomidem.

Mediana okresu obserwacji w badaniu *EQUULEUS* wyniosła 16,6 miesiąca (data odcięcia danych: 29.06.2018), zaś w kohorcie pacjentów opornych na lenalidomid 16,4 miesiąca (data odcięcia: 29.06.2018).

Badanie przeprowadzono w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Francji oraz Hiszpanii. Finansowane było ze środków Janssen Research & Development, LLC. Szczegóły dotyczące metodyki odnalezionego badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Charakterystyka metodyki badania *EQUULEUS* (*Chari 2019*).

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/skala NICE [0–8]	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typy analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
EQUULEUS (*Chari 2019*) NCT01998971	Nierandomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, wieloramienne badanie fazy Ib	IVA/ 7/8: 1. + 2. + 3. + 4. + 5. + 6. – 7. + 8. +	Mediana: 16,6 mies.	KdD: 85	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Wieloośrodkowe (USA, Francja, Hiszpania)	Janssen Research & Development, LLC

W próbie *EQUULEUS* nie przeprowadzano analizy statystycznej celem oszacowania wielkości próby. Zaproponowano próbę o wielkości 80 pacjentów, aby zapewnić wystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i wstępne dane dotyczące skuteczności.

Głównym punktem końcowym w badaniu *EQUULEUS* była ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem. Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji bezpieczeństwa, składającej się ze wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Analiza skuteczności przeprowadzona w populacji 82 pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę któregokolwiek z leków wchodzących w skład schematu KdD, byli leczeni ≥2 cyklami terapii lub przerwali leczenie i mieli ≥1 ocenę choroby po rozpoczęciu leczenia.

Do badania rekrutowano 85 pacjentów, którzy podpisali zgodę. Wszyscy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Przedwcześnie leczenie zakończyło 38 (45%) pacjentów: 26 (31%) z powodu progresji choroby, pięciu (6%) wycofało zgodę, u czterech (5%) w wyniku stwierdzonych zdarzeń niepożądanych, dwóch (2%) z powodu decyzji lekarza, a jeden (1%) w wyniku zgonu.

Dane o przepływie chorych w opisywanym badaniu podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 66. Przepływ pacjentów w badaniu *EQUULEUS* (*Chari 2019*).

Kategoria	Liczba chorych
Populacja ITT	85 (100%)
Otrzymane leczenie	85 (100%)

Kategoria	Liczba chorych
Ukończenie leczenia	bd.
▪ Przedwczesne zakończenie leczenia	38 (45%)
- progresja choroby (PD)	26 (31%)
- wycofanie zgody	5 (6%)
- AEs	4 (5%)
- decyzja lekarza	2 (2%)
- zgon	1 (1%)
Analiza skuteczności	82 (96,4%)
Analiza bezpieczeństwa	85 (100%)

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *EQUULEUS* włączano dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. Diagnoza choroby musiała być potwierdzona poprzez obecność ≥10% zajęcia szpiku kostnego przez monoklonalne komórki plazmatyczne lub obecność plazmocytomy potwierdzoną w biopsji, wg kryteriów *International Myeloma Working Group* (IMWG). Włączani chorzy musieli być wcześniej leczeni co najmniej jednym, ale nie więcej niż 3 wcześniejszymi liniami leczenia. Wymagano, aby chorzy uzyskali przynamniej częściową odpowiedź na 1 wcześniejszą linię leczenia i progresję choroby po ostatniej linii leczenia.

Wcześniejsze leczenie daratumumabem lub karfilzomibem stanowiło czynnik wykluczający z udziału w badaniu. Otrzymanie autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia lub terapii przeciwszpiczakowej w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia również dyskwalifikowało pacjenta z udziału w badaniu.

Z badania wykluczano osoby z zajęciem opon mózgowych przez szpiczaka, rozpoznaną gammapatią monoklonalną, bezobjawowym (tlącym się) szpiczakiem, amyloidozą lub makroglobulinemią Waldenströma. W kryteriach wykluczenia wymieniono również klinicznie istotne choroby towarzyszące, takie jak umiarkowaną, ciężką lub niekontrolowaną astmę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc lub klinicznie istotną chorobę serca. .

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria selekcji zastosowane w badaniu *EQUULEUS*.

Tabela 67. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *EQUULEUS* (*Chari 2019*).

Kategoria	Kryteria selekcji
Kryteria włączenia	
Kryteria ogólne	• wiek ≥ 18 lat • status ECOG 0-2
Jednostka chorobowa	• potwierdzony szpiczak, zdefiniowany ≥10% zajęcie szpiku kostnego przez monoklonalne komórki plazmatyczne lub obecność plazmocytomy potwierdzona biopsją wg. kryteriów *International Myeloma Working Group* (IMWG) • choroba mierzalna, zdefiniowana przez spełnienie ≥1 z wymienionych kryteriów: – IgG MM: stężenie białka M w surowicy ≥1,0 g/dl – IgA, IgD, IgE MM: stężenie białka M w surowicy krwi ≥0,5 g/dl – stężenie białka M w moczu ≥200 mg/24 h Pacjenci z lekkim łańcuchem MM musieli mieć wolne łańcuchy lekkie Ig ≥10 mg/dl i nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich kappa/lambda w surowicy.
Wcześniejsze leczenie	• ≥1 i ≤3 wcześniejsze linie terapii MM • co najmniej częściową odpowiedź na 1 wcześniejszą linię leczenia i progresja choroby po ostatniej linii leczenia • dopuszczano oporność na lenalidomid (progresja choroby podczas przyjmowania lenalidomidu lub w ciągu 60 dni od zakończenia jakiejkolwiek dawki lenalidomidu) • dopuszczano włączenie chorych z progresją choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy leczenia bortezomibem, chyba że bortezomib był podawany w ostatniej linii leczenia
Pozostałe	• bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) ≥1×10^9/l • hemoglobina ≥8 g/dl • AST i ALT ≤2,5×GGN • Bilirubina całkowita ≤2,0 mg/dl • klirens kreatyniny ≥20 ml/min/1,73 m^2 • stężenie wapnia w surowicy krwi <14 mg/dl lub wolnego wapnia zjonizowanego <6,5 mg/dl • płytki krwi ≥75×10^9/l u chorych z zajęciem szpiku kostnego przez szpiczaka <50%, (≥50×10^9/l, jeśli stopień zajęcia szpiku kostnego przez szpiczaka wynosi ≥50%) • frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) ≥40%
Kryteria wykluczenia	
Ogólny stan pacjenta i choroby towarzyszące	• rozpoznanie gammapatii monoklonalnej, bezobjawowego (tlącego się) szpiczaka, amyloidozy lub makroglobulinemii Waldenströma • zajęcie opon mózgowych przez szpiczaka; przewlekła obturacyjna chorobę płuc (z wartością należnej FEV1 <50%); umiarkowana, ciężka lub niekontrolowana astma lub klinicznie istotna choroba serca
Wcześniejsze leczenie i procedury medyczne	• wcześniejsze leczenie daratumumabem lub karfilzomibem • otrzymanie autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia lub otrzymanie terapii przeciwszpiczakowej w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *EQUULEUS* włączono 85 pacjentów, wyróżniono również podgrupę pacjentów opornych na lenalidomid, która liczyła 51 chorych. Mediana wieku wyniosła 66 lat. Prawie wszyscy pacjenci charakteryzowali się bardzo dobrym statusem sprawności, ocenionym na 0 lub 1 wg skali ECOG (92%).

Mediana liczby wcześniejszych linii terapii wyniosła 2 (zakres: 1-4). Prawie połowa pacjentów otrzymała wcześniej 2 linie leczenia (47% wszystkich pacjentów), a 1 lub 3 linie leczenia otrzymało odpowiednio 24% i 27% chorych. Około dwie trzecie włączonych chorych otrzymało wcześniej ASCT (73%). Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni bortezomibem, spośród których 31% wykazywało oporność na ten lek, a 95% otrzymało wcześniej leczenie lenalidomidem, a 60% było opornych na lenalidomid. Ponadto chorzy wykazywali oporność na talidomid (31%), inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący (29%) oraz pomalidomid (13%).

Dane demograficzne kohorty opornej na lenalidomid były reprezentatywne dla całej populacji. Wśród pacjentów opornych na lenalidomid mediana wcześniejszych linii terapii wyniosła 2 (zakres: 1-4). Była to podgrupa pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem, u których wykształciła się oporność na to leczenie.

Charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *EQUULEUS* (*Chari 2019*).

Charakterystyka		KdD	KdD oporni na lenalidomid
Liczba chorych		85	51
Wiek, mediana (zakres) [lata]		66 (38-85)	66 (38-85)
Status ECOG, n (%)	0-1	78 (92%)	47 (92%)
	2	7 (8%)	4 (8%)
Wcześniejsze leczenie			
Liczba wcześniejszych linii terapii	mediana (zakres)	2 (1-4)	2 (1-4)
	1	20 (24%)	6 (12%)
	2	40 (47%)	26 (51%)
	3	23 (27%)	18 (35%)
	>3	2 (2%)	1 (2%)
Wcześniejsze autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT), n (%)		62 (73%)	33 (65%)

Charakterystyka		KdD	KdD oporni na lenalidomid
Wcześniejsze stosowanie bortezomibu, n (%)		85 (100%)	51 (100%)
Wcześniejsze stosowanie leków immunomodulujących (IMiD)	Ogółem	85 (100)	51 (100)
	Lenalidomid	81 (95%)	51 (100%)
	Pomalidomid	13 (15%)	9 (18%)
	Talidomid	21 (25%)	11 (22%)
Oporność			
Oporność na:	Lenalidomid	51 (60%)	51 (100%)
	Pomalidomid	11 (13%)	9 (18%)
	Talidomid	26 (31%)	21 (41%)
	Inhibitor proteasomu/lek immunomodulujący	25 (29%)	22 (43%)

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

Pacjenci w badaniu *EQUULEUS* otrzymywali leczenie w 28-dniowych cyklach (1. cykl trwał 29 dni), które kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.

Ocenianą interwencją w badaniu *EQUULEUS* stanowił karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD70). Pacjenci w grupie KdD otrzymywali karfilzomib w dawce 70 mg/m^2 pc. Karfilzomib był podawany w 30-minutowym wlewie dożylnym (IV). Pacjenci otrzymywali początkową dawkę karfilzomibu wynoszącą 20 mg/m^2 w 1. dniu 1. cyklu, którą zwiększano do 70 mg/m^2 od 8. Dnia cyklu, jeśli uznano to za bezpieczne.

Taki schemat dawkowania (KdD70) nie jest obecny w aktualnym ChPL dla leku Kyprolis (*ChPL Kyprolis 2022*), natomiast został dopuszczony przez FDA (*FDA 2020*). Podobny, alternatywny schemat podawania karfilzomibu jest już obecny w aktualnym programie lekowym w przypadku schematu Kd oraz występuje w proponowanym programie lekowym (KdD70).

Chorzy otrzymywali również daratumumab we wlewie dożylnym w dawce 16 mg/kg mc. oraz deksametazon doustnie/dożylnie w dawce 40 mg tygodniowo.

Tabela 69. Charakterystyka interwencji podawanej chorym w badaniu *EQUULEUS* (*Chari 2019*).

	Szczegóły
Oceniana interwencja	▪ karfilzomib: 70 mg/m^2 pc. tygodniowo, IV, wlew 30 minut

	Szczegóły
	▪ deksametazon: 20 mg (40 mg tygodniowo), p.o. lub IV, pacjenci ≥75 lat: 20 mg tygodniowo ▪ daratumumab: 16 mg/kg mc. tygodniowo, IV
Modyfikacja dawkowania	▪ daratumumab: w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR) przerywano podawanie daratumumabu, aby umożliwić opanowanie objawów; infuzje wznawiano ze zmniejszoną szybkością, którą stopniowo zwiększano, jeśli nie wystąpiły dalsze reakcje
Premedykacja i leczenie towarzyszące (dozwolone i zabronione)	▪ Premedykacja przed wlewem: difenhydramina, acetaminofen i montelukast (wymagane przed pierwszą dawką i opcjonalne dla kolejnych dawek) ▪ Pacjenci otrzymujący podzieloną pierwszą dawkę daratumumabu otrzymali również difenhydraminę i acetaminofen w 2. dniu 1. cyklu. Jeśli przed infuzją daratumumabu podawano deksametazon, a dawkę zmniejszono z powodu toksyczności, po infuzji można było podać metyloprednizolon.

IV – dożylnie; mc. – masa ciała; p.o. – doustnie.

Karfilzomib stosowany w schemacie KdD był podawany w 30-minutowym wlewie dożylnym (IV) w dniach) w dniach 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu (przed daratumumabem w dniach, w których podawano oba leki). Pacjenci otrzymywali początkową dawkę karfilzomibu wynoszącą 20 mg/m^2 w 1. dniu 1 cyklu, którą zwiększano do 70 mg/m^2 od 8. dnia cyklu, jeśli uznano to za bezpieczne. Daratumumab również podawano we wlewie dożylnym w dawce 16 mg tygodniowo. Podczas 1. i 2. cyklu lek był podawany raz na tydzień (1, 8, 15 i 22 dzień cyklu). Od cyklu 3. do cyklu 6. lek był podawany raz na dwa tygodnie (Q2W) w dniach 1. i 15. 28-dniowego cyklu, a następnie raz na 4 tygodnie (Q4W) aż do zakończenia leczenia. 10 pacjentów otrzymało pojedynczą pierwszą dawkę daratumumabu (16 mg/kg) w 1. dniu 1. cyklu. Pozostali pacjenci otrzymali pierwszą dawkę daratumumabu podzieloną na 2 dni (8 mg/kg w dniach 1. i 2. cyklu 1.) w celu zebrania danych dotyczących bezpieczeństwa i farmakokinetyki dawkowania podzielonego. Deksametazon podawano doustnie (p.o.) lub dożylnie w dawce 40 mg tygodniowo. Dawka deksametazon – 40 mg/tygodniowo była redukowana do 20 mg/tygodniowo u chorych w wieku ≥ 75 lat oraz podczas tygodni, w których pacjenci otrzymywali daratumumab, deksametazon (podzielona na dwa dni po 20 mg) podawano przed wlewem i dzień po wlewie; w przeciwnym razie deksametazon podawano jako pojedynczą dawkę.

7.4 Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) w badaniu *EQUULEUS* stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. W ramach tej oceny analizowano całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) oraz minimalną chorobę resztkową (MRD, *Minimal Residual Disease*).

W momencie odcięcia danych (29.06.2018 r.) mediana obserwacji wyniosła 16,6 (zakres: 0,5-27,4) miesiąca ogółem i 16,4 (zakres: 0,5-27,2) miesiąca dla kohorty opornej na lenalidomid. Analiza skuteczności obejmowała 82 pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę któregokolwiek z badanych leków wchodzących w schemat stosowanej terapii, otrzymali > 2 cykle terapii lub przedwcześnie przerwali leczenie i mieli wykonaną ≥ 1 ocenę choroby po rozpoczęciu leczenia. W okresie obserwacji o medianie wynoszącej 16,6 miesiąca ORR wynosił 84% u wszystkich leczonych pacjentów, przy czym 33% osiągnęło najlepszą odpowiedź (CR) lub lepszą, a 71% osiągnęło bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) lub lepszą. Dla podgrupy opornej na lenalidomid częstość ORR wyniosła 79%; 29% pacjentów osiągnęło odpowiedź CR lub lepszą, a 69% pacjentów osiągnęło odpowiedź VGPR lub lepszą. Dla chorych opornych na bortezomib ORR wyniósł 84%, w tym 20% chorych osiągnęło odpowiedź całkowitą lub lepszą. U chorych leczonych wcześniej lenalidomidem, ale bez stwierdzonej oporności na ten lek uzyskano podobne, choć trochę lepsze wyniki – całkowitą lub lepsza odpowiedź na leczenie uzyskało 37% pacjentów, a przynajmniej VGPR stwierdzono u 73% pacjentów. W dodatkowej analizie pacjentów w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego ryzyka cytogenetycznego, pacjenci z cechami wysokiego ryzyka uzyskali ORR na poziomie 69% w porównaniu z ORR równym 90% dla pacjentów ze standardowym ryzykiem.

W badaniu *EQUULEUS* w całej analizowanej populacji mediana PFS nie została osiągnięta, a 12- i 18-miesięczne PFS wyniosło odpowiednio 74% i 66%. W kohorcie opornej na lenalidomid mediana PFS wyniosła 25,7 (95% CI: 12,0; nie osiągnięto) miesięcy, a 12-miesięczne PFS wyniosło 65%, a 18-miesięczny PFS 56%. Dla pacjentów z opornością na bortezomib mediana PFS była taka sama jak u chorych opornych na lenalidomid – wyniosła 25,7 miesięcy, 12-miesięczny PFS wynosił 60%, a 18-miesięczny PFS – 55%. Wśród pacjentów z podgrupy opornej na PI/IMiD mediana PFS również wyniosła 25,7 miesięcy, 12-miesięczny PFS równy był 58%, a 18-miesięczny PFS 53%. Mediana PFS nie została osiągnięta u pacjentów, którzy nie wykształcili oporności na leki immunomodulujące (IMiD), przy czym 12-miesięczny wskaźnik PFS wyniósł 93%, zaś 18-miesięczny PFS 86%.

W okresie obserwacji o medianie wynoszącej 16,6 miesiąca, mediana OS nie została osiągnięta w populacji ogółem ani w żadnej wyróżnionej podgrupie chorych. 12-miesięczne OS w całej analizowanej wyniosło 82%, u chorych opornych na bortezomib 76%, a w populacji pacjentów opornych na lenalidomid i opornych na PI/IMiD – 75%. U pacjentów sklasyfikowanych na początku badania jako osoby o wysokim ryzyku cytogenetycznym 12-miesięczne OS wyniosło 69% (4 zdarzenia); zaś 12-miesięczne OS u pacjentów o standardowym ryzyku cytogenetycznym wyniosło 88% (9 zdarzeń).

Wyniki oceny skuteczności terapii schematem KdD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Ocena skuteczności klinicznej karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) w badaniu *EQUULEUS* (*Chari 2019*).

Punkt końcowy	Wszyscy leczeni N=82	Oporni na lenalidomid N=48	Oporni na bortezomib N=25	Brak oporności na lenalidomid N=30	Oporni na PI/ IMiD N=24	Oporność na IMiD N=53	Brak oporności na IMiD N=29
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)							
ORR, n (%)	84%	79%	84%	90%	83%	77%	97%
Odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza, (%)	33%	29%	20%	37%	–	–	–
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepsza, (%)	71%	69%	bd.	73%	–	–	–
ORR u pacjentów ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym, n (%)	52 (90%)	–	–	–	–	–	–
ORR u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, n (%)	13 (69%)	–	–	–	–	–	–
Przeżycie wolne od progresji (PFS)							
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO	25,7 (12,0; NO)	25,7 (9,4; 25,7)	NO	25,7 (9,4; 25,7)	–	NO
12-mies. PFS	74%	65%	60%	87%	58%	–	93%
18-mies. PFS	66%	56%	55%	–	53%	–	86%
12-mies. PFS u pacjentów ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym, N=54	80%	–	–	–	–	–	–
12-mies. PFS u pacjentów z wysokim	62%	–	–	–	–	–	–

Punkt końcowy	Wszyscy leczeni N=82	Oporni na lenalidomid N=48	Oporni na bortezomib N=25	Brak oporności na lenalidomid N=30	Oporni na PI/ IMiD N=24	Oporność na IMiD N=53	Brak oporności na IMiD N=29
ryzykiem cytogenetycznym, N=13							
18-mies. PFS u pacjentów ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym	72%	–	–	–	–	–	–
18-mies. PFS u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym	53%	–	–	–	–	–	–
Przeżycie całkowite (OS)							
Mediana OS (95% CI) [mies.]	NO	NO	–	–	NO	–	–
12-mies. OS	82%	75%	76%	90%	75%	–	97%
12-mies. OS u pacjentów ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym	88%	–	–	–	–	–	–
12-mies. OS u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym	69%	–	–	–	–	–	–
Minimalna choroba resztkowa (MRD)							
MRD (10^{-5}), n (%)	11 (36%)	5 (20%)	26 (8%)	4 (50%)	2 (0%)	5 (20%)	6 (50%)
MRD u pacjentów ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym, n (%)	6 (33%)	–	–	–	–	–	–

Punkt końcowy	Wszyscy leczeni N=82	Oporni na lenalidomid N=48	Oporni na bortezomib N=25	Brak oporności na lenalidomid N=30	Oporni na PI/ IMiD N=24	Oporność na IMiD N=53	Brak oporności na IMiD N=29
MRD u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, n (%)	3 (67%)	–	–	–	–	–	–

7.5 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) stanowiła w badaniu *EQUULEUS* pierwszorzędowy punkt końcowy. Analizę bezpieczeństwa wykonano na podstawie oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAEs) bez względu na nasilenie oraz o nasileniu 3 i 4 stopnia oraz reakcji związanych z infuzją (IRRs).

Ogółem zdarzenia niepożądane stwierdzono u wszystkich 85 pacjentów. Najczęstszymi hematologicznymi TEAEs dowolnego stopnia były małopłytkowość (67%) i niedokrwistość (51%), a najczęstszymi niehematologicznymi TEAEs były nudności (41%), zakażenie górnych dróg oddechowych (41%), astenia (40%) i wymioty (40%). Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 lub 4 stopnia wystąpiły u 77% pacjentów. Najczęstszymi TEAEs stopnia 3/4 były: małopłytkowość (31%), limfopenia (24%), niedokrwistość (21%), neutropenia (21%), nadciśnienie (18%) i astenia (12%). Podobny profil bezpieczeństwa obserwowano w kohorcie chorych opornych na lenalidomid.

Spośród wszystkich 85 leczonych pacjentów, 10 otrzymało pierwszą dawkę daratumumabu w postaci pojedynczego wlewu, a u 75 pacjentów – pierwszą dawkę podzielono na 2 dni (8 mg/kg mc. w dniu 1 i 2 pierwszego cyklu). Reakcje związane z wlewem (IRR) wystąpiły u 6 (60%) z 10 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczy wlew pierwszej dawki daratumumabu i u 32 (43%) z 75 pacjentów, którzy otrzymali podzielony wlew pierwszej dawki. Zdecydowana większość IRR wystąpiła podczas pierwszego wlewu. IRR występujące u > 1 pacjenta podczas wszystkich infuzji w podgrupie otrzymującej podzieloną pierwszą dawkę to: alergiczny nieżyt nosa i wymioty (po 6 pacjentów, 8%), podrażnienie gardła, duszność, nudności, gorączka i zaczerwienienie (po 3 pacjentów, 4%) oraz kaszel, zatkanie nosa, dreszcze, nadciśnienie i uderzenia gorąca (po 2 pacjentów, 3%). W przypadku pacjentów otrzymujących niepodzieloną pierwszą dawkę, IRR występujące u > 1 pacjenta podczas wszystkich wlewów obejmowały nudności (4 pacjentów, 40%) oraz wymioty i nadciśnienie (po 2 pacjentów, 20%).

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.

Tabela 71. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) w badaniu *EQUULEUS* (*Chari 2019*) – pierwszorzędowy punkt końcowy.

Zdarzenie niepożądane	Jakiekolwiek TEAEs	Stopień 3 i 4
TAEs ogółem	85 (100%)	65 (77%)
Małopłytkowość	57 (67%)	26 (31%)
Niedokrwistość	43 (51%)	18 (21%)

Zdarzenie niepożądane	Jakiekolwiek TEAEs	Stopień 3 i 4
Nudności	35 (41%)	1 (1%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	35 (41%)	1 (1%)
Astenia	34 (40%)	10 (12%)
Wymioty	34 (40%)	1 (1%)
Gorączka	30 (35%)	1 (1%)
Biegunka	29 (34%)	2 (2%)
Duszności	29 (34%)	3 (4%)
Bezsenność	27 (32%)	4 (5%)
Neutropenia	26 (31%)	18 (21%)
Nadciśnienie tętnicze	24 (28%)	15 (18%)
Limfopenia	23 (27%)	20 (24%)
Kaszel	22 (26%)	0
Ból głowy	21 (25%)	1 (1%)
Ból pleców	20 (24%)	0
Zapalenie oskrzeli	14 (17%)	0
Zmęczenie	13 (15%)	3 (4%)
Zapalenie nosogardzieli	13 (15%)	0
Infekcja dróg oddechowych	13 (15%)	0
Zaparcie	12 (14%)	0
Zapalenie żołądka i jelit	12 (14%)	0
Obrzęk obwodowy	12 (14%)	0
Grypa	11 (13%)	3 (4%)
Skurcze mięśni	11 (13%)	0
Ból w kończynach	10 (12%)	0
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	9 (11%)	0

Tabela 72. Reakcje związane z infuzją (IRRs) podczas wszystkich infuzji w badaniu *EQUULEUS* (*Chari 2019*).

Reakcje związane z infuzją (IRR)	Pierwsza dawka niepodzielona (n=10)				Pierwsza dawka podzielona (n=75)			
	Pierwsza infuzja	Druga infuzja	Kolejne infuzje	Razem	Pierwsza infuzja	Druga infuzja	Kolejne infuzje	Razem
IRR ogółem	5 (50%)	2 (20%)	1 (10%)	6 (60%)	28 (37%)	1 (1%)	6 (8%)	32 (43%)
Alergiczny nieżyt nosa	0	0	0	0	6 (8%)	0	0	6 (8%)
Podrażnienie gardła	1 (10%)	1 (10%)	0	1 (10%)	4 (4%)	0	1 (1%)	3 (4%)
Kaszel	0	0	0	0	2 (3%)	0	0	2 (3%)

Reakcje związane z infuzją (IRR)	Pierwsza dawka niepodzielona (n=10)				Pierwsza dawka podzielona (n=75)			
	Pierwsza infuzja	Druga infuzja	Kolejne infuzje	Razem	Pierwsza infuzja	Druga infuzja	Kolejne infuzje	Razem
Duszności	0	0	0	0	3 (4%)	0	0	3 (4%)
Zatkanie nosa	0	0	0	0	2 (3%)	2 (3%)	0	0
Świszczący oddech	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (3%)
Wymioty	2 (20%)	0	0	2 (20%)	5 (7%)	0	1 (1%)	6 (8%)
Nudności	3 (30%)	2 (20%)	0	4 (40%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	3 (4%)
Dyskomfort w jamie brzusznej	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Gorączka	0	1 (10%)	0	1 (10%)	1 (1%)	2 (3%)	0	3 (4%)
Dreszcze	0	0	0	0	2 (3%)	0	0	2 (3%)
Reakcja w miejscu podania	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Uczucie zimna	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Hipertermia	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Zaczerwienienie	0	0	0	0	2 (3%)	1 (1%)	0	3 (4%)
Nadciśnienie tętnicze	1 (10%)	0	0	2 (20%)	2 (3%)	0	0	2 (3%)
Uderzenia gorąca	0	0	0	0	2 (3%)	0	0	2 (3%)
Niedociśnienie	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Tachykardia	0	0	1 (10%)	1 (10%)	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Tachykardia zatokowa	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Rumień	1 (10%)	0	1 (10%)	1 (10%)	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Nadpotliwość	0	0	1 (10%)	1 (10%)	0	1 (1%)	0	1 (1%)
Świąd	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Wysypka	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Pokrzywka	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Zawroty głowy	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Ból pleców	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Obrzęk powiek	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Nerwowość	1 (10%)	0	1 (10%)	1 (10%)	0	0	0	0

8 Poszerzona ocena bezpieczeństwa – schemat KdD (*Terpos 2021*)

8.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *Terpos 2021* to prospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające schemat leczenia karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) oraz karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM).

Celem badania *Terpos 2021* była uzyskanie informacji, czy leczenie daratumumabem może wpływać na toksyczność sercowo-naczyniową związaną ze stosowaniem karfilzomibu. W badaniu *Terpos 2021* oceniano różnice w zmianach markerów echokardiograficznych po leczeniu, w porównaniu z oceną wyjściową. Mediana okresu obserwacji wyniosła 10 miesięcy. Do próby włączono 25 pacjentów, 14 w grupie KdD i 11 w grupie Kd. USG serca wykonywano przed rozpoczęciem leczenia i w 16 dniu 6 cyklu leczenia lub w momencie przerwania leczenia.

W badaniu *Terpos 2021* wyróżniono grupę kontrolną, w której pacjenci otrzymywali terapię stanowiącą jeden z komparatorów przyjętych w niniejszej analizie: schemat Kd. W badaniu wykonano szeroką analizę bezpieczeństwa, nie wykonano oceny skuteczności.

Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.

Tabela 73. Charakterystyka metodyki badania *Terpos 2021*.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/skala NICE [0–8]	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typy analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Terpos 2021	Nierandomizowane, jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne	IVA/ 5/8: 1.– 2.+ 3.+ 4.– 5.+ 6.– 7.+ 8.+	Mediana 10 mies.	KdD vs Kd: 14 vs 11	Ocena bezpieczeństwa	Jednoośrodkowe	Brak

8.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Terpos 2021* włączono 25 chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego w wieku ≥ 18 lat. Choroba musiała zostać potwierdzona i zidentyfikowana jako nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy wymagający terapii. Dodatkowo wymagano, by pacjenci wcześniej otrzymali ≥ 1 linię leczenia.

Do badania włączano chorych, którzy w momencie rekrutacji uzyskali wynik 0-2 w skali ECOG (sprawność prawidłowa, obecność objawów choroby).

W kryteriach wykluczenie z badania wymieniono klinicznie istotne choroby serca, znaną aktywność wirusów HBV, HCV lub HIV. Wykluczano również kobiety w ciąży lub karmiące piersią. Przekroczenie jednego z parametrów laboratoryjnych wymienionych w kryteriach stanowiło czynnik dyskwalifikujący z udziału w badaniu. Nie włączano również pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skierowane przeciwko szpiczakowi w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem cyklu lub skumulowaną dawkę kortykosteroidów ≥ 140mg prednizonu przez ≥ 4 dni lub dawkę kortykosteroidów ≥ 40 mg/dobę deksametazonu przez ≥ 4 dni w okresie 2 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu badania.

Wymagano dobrowolnej, pisemnej zgody pacjenta przed rozpoczęciem badania. Chorzy musieli również wyrazić gotowość i być zdolni do udziału w procedurach badania.

Tabela 74. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *Terpos 2021*.

Kategoria	Kryteria selekcji
Kryteria włączenia	
Kryteria ogólne	• wiek ≥ 18 lat • status ECOG 0-2
Jednostka chorobowa	• udokumentowany nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy wymagający terapii, po ≥1 wcześniejszej linii leczenia
Pozostałe	• gotowość i zdolność do udziału w procedurach badania • dobrowolna pisemna zgoda przed wykonaniem jakiejkolwiek procedury związanej z badaniem
Kryteria wykluczenia	
Ogólny stan pacjenta i choroby towarzyszące	• klinicznie istotna choroba serca, w tym: – zawał serca w ciągu 6 miesięcy lub niestabilny lub niekontrolowany stan (np. niestabilna dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, New York Heart Association klasa III-IV)

Kategoria	Kryteria selekcji
	– arytmia serca (stopień 2 CTCAE lub wyższy) lub klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG – EKG wykazujące podstawowy odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericia (QTcF) >470 ms • znane aktywne zakażenie wirusem HBV, HCV lub HIV • wartości parametrów badań laboratoryjnych w momencie rozpoczęcia badania: – bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) ≤1,0×10^9/l – hemoglobina ≤7,5 g/dl (≤5 mmol/l) – płytki krwi <75×10^9/l (<50×10^9/l w przypadku ponad 50% inwazji komórek plazmatycznych szpiku kostnego) – ALT ≥2,5×GGN • kobiety w ciąży lub karmiące piersią
Wcześniejsze leczenie i procedury medyczne	• leczenie skierowane przeciwko szpiczakowi w ciągu 2 tygodni przed 1. dniem 1 cyklu • skumulowana dawka kortykosteroidów ≥ 140 mg prednizonu (lub ekwiwalent) przez ≥4 dni lub dawka kortykosteroidów ≥ 40 mg/dobę deksametazonu (lub ekwiwalent) przez ≥4 dni w okresie 2 tygodni przed 1. dniem 1 cyklu

8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Terpos 2021* uczestniczyło 25 pacjentów podzielonych na dwie grupy, KdD i Kd liczące odpowiednio 14 oraz 11 chorych. Średnia wieku w obydwu grupach wyniosła około 70 lat. Liczba mężczyzn była nieznacznie większa od liczby kobiet, 57,1% vs 63,6% odpowiednio w grupie KdD i Kd. BMI w populacji wyniosło około 29 km/m^2. Do najczęściej występujących chorób wśród chorych w grupach KdD i Kd było nadciśnienie tętnicze, odpowiednio 42,9% i 54,5%, następnie choroba sercowo-naczyniowa (28,6% vs 36,4%). Hiperlipidemia i cukrzyca występowały u takiego samego odsetka chorych, zdiagnozowano je u 12% pacjentów, zaś choroba nerek była obserwowana jedynie u jednego pacjenta z grupy Kd. Zarówno w grupie KdD jak i Kd znajdowały się 2 osoby będące czynnymi palaczami (około 20% populacji).

Większość pacjentów w grupach KdD i Kd otrzymała 1 wcześniejszą linię leczenia, odpowiednio 11 (78,6%) i 6 (54,5%). 3 (21,4%) chorych w grupie KdD i 1 (9,1%) w grupie Kd otrzymało wcześniej autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych lub stosowało wysokodawkowy melfalan. Ponad 90% pacjentów w obydwu grupach przyjmowało wcześniej inhibitor proteasomu, natomiast leki immunomodulujące otrzymywało 12 (85,7%) i 8 (72,7%) chorych w grupach KdD i Kd. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami dotyczących wyjściowej charakterystyki demograficznej.

W badaniu *Terpos 2021* przedstawiono również charakterystykę parametrów echokardiograficznych. Średnia masa lewej komory serca istotnie różniła się między grupami wynosząc 125,9 g w grupie KdD i 178,4 g w grupie Kd, p = 0,003. Ponadto wykazano istotne statystycznie różnice w początkowych

wartościach następujących parametrów echokardiograficznych: średnie globalne odkształcenie podłużne lewej komory (p = 0,006), średnia średnica lewego przedsionka (p = 0,037), średni wskaźnik objętości lewego przedsionka (p = 0,032), średnie szczytowe odkształcenie podłużne przedsionków (p = 0,029) oraz średnie odkształcenie podłużne wolnej ściany prawej komory (p < 0,001).

Charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *Terpos 2021*.

Charakterystyka		KdD	Kd	Różnice między grupami, p
Liczba chorych		14	11	
Wiek, średnia (SD) [lata]		66,43 (6,3)	69,45 (9)	p=0,34
Mężczyźni, n (%)		8 (57,1%*)	7 (63,6%*)	p=0,26
BMI [kg/m^2], średnia (SD)		28,89 (3,8)	28,91 (2,6)	p=0,98
Obecni palacze, n (%)		2 (14,3%)	2 (18,2%)	p=0,79
Historia medyczna	Hiperlipidemia, n (%)	3 (21,4%)	0 (0%)	p=0,1
	Choroba sercowo-naczyniowa, n (%)	4 (28,6%)	4 (36,4%)	p=0,68
	Nadciśnienie tętnicze, n (%)	6 (42,9%)	6 (54,5%)	p=0,56
	Cukrzyca, n (%)	1 (7,1%)	2 (18,2%)	p=0,4
	Choroba nerek, n (%)	0 (0%)	1 (9,1%)	p=0,25
Skurczowe ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)		126,7 (21,1)	138,09 (13,4)	p=0,13
Rozkurczowe ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)		68,64 (7,9)	71,64 (9,2)	p=0,39
Wcześniejsze leczenie				
Liczba wcześniejszych linii terapii	1	11 (78,6%*)	6 (54,5%*)	p=0,20
	2	3 (21,4%*)	5 (45,5%*)	
Wcześniejsze autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych lub stosowanie wysokodawkowego melfalanu, n (%)		3 (21,4%*)	1 (9,1%*)	p=0,40
Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomu, n (%)		13 (92,9%*)	10 (90,9%*)	p=0,86
Wcześniejsze stosowanie leków immunomodulujących, n (%)		12 (85,7%*)	8 (72,7%*)	p=0,42
Parametry echokardiograficzne				
Średnica rozkurczowa lewej komory [mm], średnia (SD)		46 (4,6)	50,14 (5,8)	p=0,58
Masa lewej komory [g], średnia (SD)		125,9 (30,3)	178,4 (49,7)	**p=0,003**
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) (%), średnia (SD)		55,86 (5,7)	59,64 (4,8)	p=0,094
Globalne odkształcenie podłużne lewej komory (LV GLS) (%), średnia (SD)		−18,48 (3)	−22,46 (2,9)	**p=0,006**
Wskaźnik odkształcenia lewej komory (fala S) [s^{-1}], średnia (SD)		−1,38 (0,2)	−1,16 (0,3)	p=0,071
Odkształcenie promieniowe lewej komory (%), średnia (SD)		46,51 (22)	52,56 (22,7)	p=0,545
Dysfunkcja rozkurczowa, n (%)		10 (71,4%)	10 (90,9%)	p=0,23

Charakterystyka	KdD	Kd	Różnice między grupami, p
Stosunek wczesnorozkurczowej prędkości przepływu przez zastawkę do wczesnorozkurczowej prędkości ruchu pierścienia mitralnego (E/Ea), średnia (SD)	9,64 (3,6)	11,18 (4,5)	p=0,35
Średnica lewego przedsionka [mm], średnia (SD)	34,7 (4,6)	43,6 (7,6)	**p=0,037**
Wskaźnik objętości lewego przedsionka (LAVi) [ml/m^2], średnia (SD)	31,45 (9,7)	40,95 (9,1)	**p=0,032**
Szczytowe odkształcenie podłużne przedsionków (PALS) (%), średnia (SD)	34,34 (5,4)	28,72 (5,1)	**p=0,029**
Wskaźnik odkształcenia lewego przedsionka (fala S) [s^{-1}], średnia (SD)	1,92 (1,1)	1,39 (0,18)	p=0,66
Prędkość skurczowa pierścienia trójdzielnego (RVSTDI) [cm/s], średnia (SD)	13,31 (2,4)	13,91 (2,6)	p=0,56
Wychylenie skurczowe blaszki pierścienia trójdzielnego (TAPSE) [mm], średnia (SD)	21 (4,2)	24,18 (3,7)	p=0,1
Globalne odkształcenie podłużne prawej komory (RV GLS) (%), średnia (SD)	−20,21 (5,2)	−21,97 (4,3)	p=0,42
Odkształcenie podłużne wolnej ściany prawej komory (%), średnia (SD)	−24,39 (4,3)	−31,89 (3,4)	**p<0,001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Chorzy w badaniu *Terpos 2021* 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 KdD otrzymywali daratumumab dożylnie w dawce 16 mg/kg tygodniowo. Podczas 1. i 2. cyklu lek był podawany raz na tydzień, a od 3. cyklu do 6. cyklu raz na dwa tygodnie (Q2W), a następnie raz na 4 tygodnie (Q4W) aż do zakończenia leczenia.

Pacjenci w obu grupach otrzymywali również karfilzomib w postaci dożylnej w dawce 20/56 mg/m^2 (dni 1, 2, 8, 9, 15 i 16 każdego 28-dniowego cyklu) oraz deksametazon w dawce 40 mg tygodniowo (w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 każdego cyklu).

Tabela 76. Charakterystyka interwencji podawanej chorym w badaniu *Terpos 2021*

	KdD	Kd
Oceniana interwencja	▪ karfilzomib: 20/56 mg/m^2 pc., IV ▪ deksametazon: 20 mg (40 mg tygodniowo) ▪ daratumumab: 16 mg/kg mc., IV	▪ karfilzomib: 20/56 mg/m^2 pc., IV ▪ deksametazon: 20 mg (40 mg tygodniowo)

IV – dożylnie; mc. – masa ciała.

8.4 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) w badaniu *Terpos 2021* została wykonana na podstawie badań echokardiograficznych przeprowadzanych na początku badania i w 16 dniu 6 cyklu lub w momencie przerwania leczenia.

W badaniu obserwowano znaczące zwiększenie średniej średnicy rozkurczowej lewej komory, średniego wskaźnika odkształcenia lewej komory oraz średniego wskaźnika objętości lewego przedsionka w grupie KdD, podczas gdy w grupie Kd średnie zmiany wartości wyjściowych w porównaniu średnich wartości końcowych podanych parametrów nie różniły się istotnie w obrębie grupy, z wyjątkiem średniej wartości wskaźnika objętości lewego przedsionka. Odnotowano również istotne zmniejszenie średniego szczytowego odkształcenia podłużnego przedsionków w obrębie grupy KdD, podobnie w grupie Kd doszło do istotnego obniżenia wartości tego parametru. W badaniu stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami KdD i Kd w frakcji wyrzutowej lewej komory (p = 0,033) oraz globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory (p = 0,003) wskazujące na korzyść ze stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) w porównaniu do karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd), co sugeruje mniejszą toksyczność kardiologiczną leczenia schematem KdD.

W *Terpos 2021* pacjenci byli ściśle obserwowani pod kątem występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVAEs) związanych z przyjmowaniem karfilzomibu. Do tych zdarzeń należało: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca oraz ostre zespoły wieńcowe. We wstępnej analizie więcej zdarzeń wystąpiło w grupie Kd (u 5 z 11 pacjentów, 45%), w porównaniu z grupą KdD (4 z 14 pacjentów, 28,6%). W grupie Kd odnotowano 2 zdarzenia niewydolności serca i 3 zdarzenia nadciśnienia tętniczego stopnia 3, natomiast w grupie KdD obserwowano 2 zdarzenia ostrych zespołów wieńcowych, 1 zdarzenie niewydolności serca i 2 zdarzenia nadciśnienia tętniczego stopnia 3. U jednego pacjenta z grupy KdD wystąpiły dwa zdarzenia, ostrych zespołów wieńcowych i nadciśnienia tętniczego, oba stopnia 3. Analiza związku między zmianami markerów sercowych, a CVAEs w całej populacji lub w podziale na grupy nie była możliwa, ponieważ badanie *Terpos 2021* nie zostało zaprojektowane w celu oceny CVAEs związanych ze zmianami markerów sercowych. Jest to powodem, dla którego zmiany markerów sercowych nie były oceniane we wczesnym okresie przed wystąpieniem CVAEs.

W badaniu odnotowano związek pomiędzy zastosowaniem w schemacie leczenia daratumumabu a utrzymaniem czynności skurczowej serca, ponadto w schemacie KdD obserwowano trend zmniejszenia liczby kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Schemat KdD może okazać się więc bardziej bezpieczny

dla pacjentów, w porównaniu do schematów nie opartych na daratumumabie, w zakresie toksyczności kardiologicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.

Tabela 77. Ocena bezpieczeństwa karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) w porównaniu do karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w badaniu *Terpos 2021*.

Parametr echokardiograficzny	KdD			Kd			Różnica między grupami (p)
	Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. końc. (SD)	p dla zmiany	Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. końc. (SD)	p dla zmiany	
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) [%]	55,86 (5,7)	56,65 (4,4)	0,539	59,64 (4,8)	56,64 (5,4)	**0,026**	**p=0,033**
Średnica rozkurczowa lewej komory [mm]	46 (4,6)	47,85 (3,8)	**0,047**	50,14 (5,8)	50,23 (6,3)	0,898	p=0,179
Globalne odkształcenie podłużne lewej komory (LV GLS) [%]	−18,48 (3)	−19,25 (3,1)	0,309	−22,46 (2,9)	−19,42 (2,1)	**0,007**	**p=0,003**
Wskaźnik odkształcenia lewej komory (fala S) (s^{-1}), średnia (SD)	−1,38 (0,2)	−1,13 (0,1)	**0,005**	−1,16 (0,3)	−1,09 (0,2)	0,383	p=0,111
Odkształcenie promieniowe lewej komory [%]	46,51 (22)	41,39 (12,4)	0,463	52,56 (22,7)	49,56 (26,2)	0,589	p=0,818
Wskaźnik objętości lewego przedsionka (LAVi) [ml/m^2]	31,45 (9,7)	34,47 (10,8)	**0,003**	40,95 (9,1)	45,84 (8,8)	**0,002**	p=0,182
Stosunek wczesnorozkurczowej prędkości przepływu przez zastawkę do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/Ea)	9,64 (3,6)	10 (3)	0,547	11,18 (4,5)	11,73 (6)	0,512	p=0,919
Szczytowe odkształcenie podłużne przedsionków (PALS) [%]	34,34 (5,4)	29,14 (6,7)	**0,022**	28,72 (5,1)	24,22 (5,6)	**0,030**	p=0,808
Wskaźnik odkształcenia lewego przedsionka (fala S) (s^{-1})	1,92 (1,1)	1,27 (0,6)	0,102	1,39 (0,18)	1,14 (0,2)	0,053	p=0,540
Wychylenie skurczowe blaszki pierścienia trójdzielnego (TAPSE) [mm]	21 (4,2)	22,23 (3,7)	0,438	24,18 (3,7)	20,36 (2,7)	**0,008**	**p=0,008**
Prędkość skurczowa pierścienia trójdzielnego (RVSTDI) [cm/s]	13,31 (2,4)	12,54 (1,8)	0,137	13,91 (2,6)	14 (2,3)	0,911	p=0,347
Odkształcenie podłużne prawej komory (RV LS)	−20,21 (5,2)	−20,95 (2,6)	0,705	−21,97 (4,3)	−21,4 (4,6)	0,547	p=0,583
Odkształcenie podłużne wolnej ściany prawej komory [%]	−24,39 (4,3)	−25,75 (4,5)	0,485	−31,89 (3,4)	−22,23 (4,3)	**0,012**	**p=0,049**

9 Ocena równoważności schematu KdD56 i KdD70 (*Leleu 2021*)

W randomizowanym badaniu 3 fazy *CANDOR* wykazano istotną statystycznie poprawę PFS w grupie otrzymującej schemat KdD, z 37% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu względem schematu Kd. W badaniu tym pacjenci otrzymywali schemat podawania karfilzomibu dożylnie 2 razy w tygodniu w dawce 56 mg/m^2 pc. (dawka początkowa 20 mg/m^2 pc.) z deksametazonem i daratumumabem, nazywany skrótowo KdD56 (20/56 mg/m^2 pc. 2× tydz. BIW) – szczegółowy opis dawkowania tego schematu leczenia zawiera rozdział 17.1. W badaniu tym pacjenci leczeni schematem KdD56 uzyskiwali dobrą odpowiedź na leczenie, z częstością ORR wynoszącą 84% i blisko 10-krotnie większą częstością odpowiedzi całkowitej bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-) w porównaniu do schematu Kd. Ogółem, leczenie schematem KdD56 związane było z korzystnym profilem korzyści/ryzyka.

Obiecującą aktywność schematu KdD dodatkowo potwierdza nierandomizowane badanie fazy 1b *EQUULEUS*, w którym karfilzomib podawany dożylnie był w schemacie raz w tygodniu w dawce 70 mg/m^2 pc. (dawka początkowa 20 mg/m^2 pc.), nazywany skrótowo KdD70 (20/70 mg/m^2 pc. 2× tydz. QW) (szczegółowy opis dawkowania tego schematu leczenia zawiera rozdział 17.1.) wykazał dobrą tolerancję i skuteczność, z ORR wynoszącym 84% i medianą PFS prawie 26 miesięcy w populacji pacjentów, spośród których prawie wszyscy otrzymywali wcześniej lenalidomid i w większości byli na niego oporni. Taki schemat dawkowania (KdD70) nie jest obecny w aktualnym ChPL dla leku Kyprolis (*ChPL Kyprolis 2022*), natomiast został dopuszczony przez FDA (*FDA 2020*). Podobny, alternatywny schemat podawania karfilzomibu jest już obecny w aktualnym programie lekowym w przypadku schematu Kd oraz występuje w proponowanym programie lekowym (KdD70).

Można oczekiwać, że schemat KdD70 umożliwiający podawanie karfilzomibu raz w tygodniu umożliwi pacjentom dostęp do dogodniejszej opcji leczenia (wlewy raz w tygodniu zamiast 2 razy w tygodniu) i w związku z tym spowoduje lepsze stosowanie się do zaleceń (*adherence*). Aktualnie jednak brak jest opublikowanych badań klinicznych z randomizacją przedstawiających bezpośrednie porównanie tych dwóch schematów leczenia – KdD56 vs KdD70. Stąd, autorzy publikacji *Leleu 2021* przeprowadzili porównanie tych dwóch schematów na podstawie danych z badań *CANDOR* i *EQUULEUS* przy użyciu modelu analizy uwzględniającej dopasowanie, wykorzystując metodę IPTW (z ang. *inverse probability of treatment weighting*).

W tabeli poniżej przedstawiono skrótowe zestawienie metodyki badań *CANDOR* i *EQUULEUS*.

Tabela 78. Porównanie metodyki badań *CANDOR* i *EQUULEUS (Leleu 2021)*.

Parametr	*CANDOR*	*EQUULEUS*
Ramiona / kohorty	Kd, KdD	Daratumumab w skojarzeniu z Kd, KRd, Pd, Vd, VMP, WTd
Całkowita liczba pacjentów	466	250
Ramiona / kohorty stanowiące przedmiot analizy	KdD, *N* = 312 28-dniowy cykl Karfilzomib 56 mg/m^2 pc. BIW [1] Deksametazon 40 mg Daratumumab 16 mg/kg [2]	KdD, *N* = 85 28-dniowy cykl Karfilzomib 70 mg/m^2 pc. QW [3] Deksametazon 40 mg Daratumumab 16 mg/kg [2]
Faza badania	3	1b
Czas trwania leczenia	Leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby	Leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby
Okres obserwacji	Do 48 miesięcy po włączeniu ostatniego pacjenta	Do ~25 miesięcy po ostatniej dawce daratumumabu lub wystąpienia 38 zdarzeń PFS
Kluczowe kryteria włączenia	▪ rrMM, w tym oporni na lenalidomid ▪ 1-3 wcześniejsze linie leczenia, w tym ≥1 z odpowiedzią PR lub lepszą ▪ ECOG 0-2	▪ rrMM, w tym oporni na lenalidomid ▪ 1-3 wcześniejsze linie leczenia, w tym bortezomib i IMiD ▪ Brak wcześniejszego leczenia karfilzomibem ▪ ECOG 0-2
Pierwszorzędowy punkt końcowy	PFS	bezpieczeństwo, tolerancja leczenia
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe	ORR, MRD, OS	ORR, OS
Analiza MRD (punkt czasowy)	Miesiąc 0 (początek badania), miesiąc 12, miesiąc 24	Miesiąc 12, Miesiąc 18 oraz kiedykolwiek podejrzewa się wystąpienie CR
Publikacja źródłowa	*Dimopoulos 2020*	*Chari 2019*
Numer NCT	NCT03158688	NCT01998971

1 dawka 20 mg/m^2 pc. karfilzomibu podawana tylko w dniach 1 i 2 cyklu 1;
2 pierwsza dawka daratumumabu podzielona na 2 dni (8 mg/kg mc. każda);
3 dawka 20 mg/m^2 pc. karfilzomibu podawana tylko w dniu 1 cyklu 1.

Badanie *CANDOR* to wieloośrodkowe badanie z randomizacją 3 fazy, bez zaślepienia, do którego włączano chorych na rrMM, którzy otrzymali wcześniej 1-3 linii leczenia. Pacjenci w wyniku randomizacji w stosunku 2:1 byli włączani do leczenia wg schematów KdD lub Kd, w 28-dniowych cyklach leczenia. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody lub zgonu (w zależności co wystąpiło pierwsze) i trwało do 48 miesięcy. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena przeżycia wolnego od progresji choroby(PFS), a drugorzędowymi kluczowymi punktami końcowymi była ocena odpowiedzi na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej w 12 miesiącu (CR MRD-), przeżycie całkowite (OS), czas

do wystąpienia odpowiedzi i bezpieczeństwo. W analizie uwzględniono dane z daty odcięcia 14 lipca 2019 (data odcięcia dla głównej analizy).

Badanie *EQUULEUS* to wieloośrodkowe badanie kliniczne bez randomizacji fazy 1b, bez zaślepienia, oceniające różne schematy leczenia zawierające daratumumab, u chorych na rrMM. Jedna z ocenianych w badaniu kohort otrzymywała schemat KdD, który stanowił przedmiot niniejszej analizy. Pacjenci włączeni do tej kohorty otrzymywali wcześniej 1-3 linie terapii, w tym bortezomib i lek immunomodulujący (IMiD). Leczenie kontynuowano do czasu potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody, zgonu lub zakończenia badania, czyli około 25 miesięcy po tym jak ostatni pacjent otrzymał pierwszą dawkę daratumumabu lub kiedy w badaniu wystąpiło 38 zdarzeń PFS. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe. Drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena ORR i OS, ocena PFS stanowiła eksploracyjny punkt końcowy. W analizie uwzględniono dane z daty odcięcia 31 stycznia 2019 (końcowa analiza danych dla tej kohorty). W publikacji źródłowej liczba pacjentów podlegających ocenie odpowiedzi na leczenie wynosiła 82 z 85; w niniejszej analizie uwzględniono wszystkich 85 pacjentów.

Niniejsza metaanaliza miała na celu ocenę podobieństwa (*similarity*) pomiędzy dwoma schematami KdD z dwóch badań: KdD56 i KdD70, w zakresie oceny punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa. Dane dotyczące oceny skuteczności analizowano zarówno bez uwzględnienia czynników dopasowania (*unadjusted*) oraz z uwzględnieniem czynników dopasowania (*propensity score adjustment*), a dane dotyczące oceny bezpieczeństwa zestawiano obok siebie w tabeli.

Celem porównania skuteczności w porównywalnych populacjach, z ramienia KdD badania *CANDOR* wybrano pacjentów leczonych wcześniej bortezomibem i lekiem immunomodulującym (IMiD), ponieważ wszyscy pacjenci włączeni do badania *EQUULEUS* otrzymywali wcześniej taką terapię. 185 spośród 312 pacjentów otrzymujących schemat KdD w badaniu *CANDOR* spełniało to kryterium. Wszyscy ci chorzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia i zostali włączeni do oceny bezpieczeństwa. Punkty końcowe oceny skuteczności zostały uzyskane na podstawie danych dotyczących odpowiedzi na leczenie i progresji choroby z obu badań, ocenionych *post-hoc* przez tą samą niezależną komisję (IRC, z ang. *Independent Review Committee*). W celu porównania wyników skuteczności, obliczenia wykonano metodą IPTW (*inverse probability of treatment weighting*), w której wagi parametrów początkowych (kowariat) obliczano z uwzględnieniem czynników dopasowania (*propensity score*), które były wybrane wcześniej jako prognostyczne dla MM. Wybór tych czynników był niezależny od poprzedniej wiedzy dotyczącej punktów końcowych dla oceny skuteczności i został oparty na podstawie wytycznych ekspertów i

przeglądu literatury. Kowariaty uwzględniały wyjściowe charakterystyki demograficzne (wiek), charakterystykę choroby (wcześniejsze leczenie / oporność i czas od postawienia diagnozy do nawrotu choroby) i inne charakterystyki początkowe (klirens kreatyniny, status ECOG), spośród których wiele było ocenianych w poprzednich analizach dla karfilzomibu. Nie uwzględniono wszystkich komponentów RI-ISS (*revised International Staging System*), ponieważ dane takie nie były dostępne dla wszystkich pacjentów a dane dotyczące β2 mikroglobuliny nie były zbierane w badaniu *EQUULEUS*. Wykonano analizy główne (ocena IRC) przy użyciu metody IPTW oraz analizy wrażliwości uwzględniające różne czynniki dopasowania (*propensity scores matching*). Wyniki skuteczności na podstawie niezaślepionych ocen badaczy były uwzględnione w analizach wrażliwości. Dodatkowo ocena PFS i ORR została wykonana w określonych wcześniej podgrupach, w tym dla liczby wcześniejszych linii leczenia, wcześniejszego przeszczepienia, oporności na leczenie, wieku, statusu ECOG i początkowych wartości klirensu kreatyniny.

Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były ogółem porównywalne pomiędzy dwoma grupami w tej analizie: ramieniu KdD56 z badania *CANDOR* i kohorty KdD70 z badania *EQUULEUS*. W przypadku niektórych charakterystyk stwierdzono różnice, przede wszystkich w kohorcie KdD70 więcej pacjentów miało wyższy status ECOG, ≥2 wcześniejsze linie leczenia, wcześniejszą ekspozycję na lenalidomid i dłuższy czas trwania choroby niż w ramieniu KdD56. Po uwzględnieniu dopasowania metodą IPTW, wyjściowe charakterystyki i cechy choroby uważane za prognostyczne były zrównoważone dla obu grupy. Poniżej w tabeli przedstawiono wyjściowe charakterystyki analizowanych pacjentów, z uwzględnieniem czynników dopasowania.

Tabela 79. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne grup KdD56 BIW i KdD70 QW z uwzględnieniem dopasowania (*propensity score*) (*Leleu 2021*).

Parametr		*CANDOR* KdD56 [20/56 mg/m² pc. BIW] N = 89,3 *	*EQUULEUS* KdD70 [20/70 mg/m² pc. QW] N = 85,0	Bezwzględna standardowa różnica**
Wiek, n (%) [lata]	<65	34,2 (38,3%)	36,0 (42,4%)	
	65-74	45,8 (51,3%)	41,0 (48,2%)	p = 0,06
	≥75	9,3 (10,4%)	8,0 (9,4%)	p = 0,03
Stan sprawności ECOG, %, 0 / 1-2		34,6% / 65,4%	37,6% / 62,4%	p = 0,06
Czas od diagnozy początkowej, średnia (SD) [mies.]		57,2 (21,8)	57,3 (29,8)	p < 0,01
Klirens kreatyniny, n (%) [ml/min]	<50	16,0 (17,9%)	15,0 (17,6%)	
	50-79	34,2 (38,3%)	28,0 (32,9%)	p = 0,11
	≥80	39,1 (43,8%)	42,0 (49,4%)	p = 0,11

Parametr	*CANDOR* KdD56 [20/56 mg/m² pc. BIW] N = 89,3 *	*EQUULEUS* KdD70 [20/70 mg/m² pc. QW] N = 85,0	Bezwzględna standardowa różnica**
Liczba wcześniejszych linii leczenia, %, 1 / ≥2	28,0% / 72,0%	23,5% / 76,5%	p = 0,10
Wcześniejsze przeszczepienie, %	73,6%	72,9%	p = 0,01
Oporność na ostatnią linię leczenia, %	60,0%	62,4%	p = 0,05
Czas od ostatniego nawrotu choroby, średnia (SD) [mies.]	2,81 (2,44)	2,72 (5,94)	p = 0,02
Wcześniejsze stos. lenalidomidu, n (%)	85,3 (95,6%)	81,0 (95,3%)	p = 0,01
Oporność na wcześniejszy lenalidomid, n (%)	47,9 (53,6%)	50,0 (58,8%)	p = 0,10
Oporność na wcześniejszy bortezomib, n (%)(	26,7 (29,9%)	27,0 (31,8%)	p = 0,04

* Liczba N = 89,3 nie jest liczbą całkowitą, ponieważ reprezentuje ważoną sumę 185 pacjentów z grupy KdD56 badania *CANDOR* włączonych do analizy; celem dopasowania wyjściowych zmiennych pomiędzy badaniami, każdemu pacjentowi z ramienia KdD56 przypisano wagę zgodnie z metodą IPTW (*inverse probability of treatment weighting*) z uwzględnieniem dopasowania (*propensity score*) do KdD70. Ponieważ oszacowane wagi nie były liczbami całkowitymi, suma tych wag również niekoniecznie była liczbą całkowitą (w tym przypadku suma wynosiła 89,3).

** wartości ≤0,1 wskazują niewielką lub brak nierównowagi pomiędzy schematami dla danej zmiennej.

W momencie analizy 48% pacjentów z badania *CANDOR* i 41% pacjentów z badania *EQUULEUS* kontynuowało leczenie. Spośród chorych, którzy zakończyli leczenie, najczęstszą przyczyną jego zakończenia była progresja choroby (*CANDOR*: 27%, *EQUULEUS*: 42%), zdarzenia niepożądane (*CANDOR*: 10%, *EQUULEUS*: 6%) i decyzja pacjenta (*CANDOR*: 7%, *EQUULEUS*: 7%) – wyniki prezentuje poniższa tabela.

Tabela 80. Przepływ pacjentów w badaniach *CANDOR* i *EQUULEUS (Leleu 2021)*.

Parametr	*CANDOR*, podgrupa wcześniej leczona bortezomibem i IMiD KdD56 N = 185	*EQUULEUS* KdD70 N = 85
Kontynuacja leczenia	89 (48%)	35 (41%)
Zakończenie leczenia	96 (52%)	50 (59%)
▪ Spełnienie kryterium wykluczenia	0 (0%)	0 (0%)
▪ AEs	18 (10%)	5 (6%)
▪ Decyzja pacjenta	12 (7%)	6 (7%)
▪ Progresja choroby	50 (27%)	36 (42%)
▪ Zgon	13 (7%)	1 (1%)
▪ Konieczność terapii alternatywnej	3 (2%)	0 (0%)
▪ Decyzja badacza	0 (0%)	2 (2%)
▪ Inne	0 (0%)	0 (0%)

Mediana czasu leczenia karfilzomibem była dwukrotnie krótsza dla grupy KdD56 niż dla kohorty KdD70, odpowiednio 54,3 vs 66,0 tygodni, a mediana relatywnej intensywności dawki (*relative dose intensity*) była podobna w obu grupach i wyniosła około 90%.

Analiza skuteczności

W analizie bez dopasowania, w okresie obserwacji o medianie 16,8 miesięcy dla grupy KdD56 mediana PFS nie została osiągnięta (95% CI: 18,4; nie osiągnięto), podczas gdy dla kohorty KdD70 mediana PFS wyniosła 25,8 miesięcy (95% CI: 19,4; nie osiągnięto) dla okresu obserwacji o medianie 23,5 miesięcy. W okresie 12 miesięcy odsetek pacjentów bez zdarzeń PFS (*event-free*) wyniósł 64,9% (95% CI: 57,3%; 71,4%) dla grupy KdD 20/56 i 75,2% (95% CI: 64,2%; 83,2%) dla KdD 20/70. Odpowiedź na leczenie (ORR) wystąpiła z częstością 83,2% (95% CI: 77,1%; 88,3%) w grupie KdD 20/56 i 81,2% (95% CI: 71,2%; 88,8%) dla KdD 20/70.

Analiza uwzględniająca dopasowanie (metoda IPTW) wykazała podobną skuteczność schematu zawierającego leczenie karfilzomibem dwa razy w tygodniu (KdD56) co raz w tygodniu (KdD70), zarówno dla oceny PFS jak i ORR. Mediana PFS w grupie KdD56 nie została osiągnięta (95% CI: 12,0; nie osiągnięto), a w kohorcie KdD70 wyniosła 25,8 (95% CI: 19,4; nie osiągnięto); HR dla porównania KdD70 vs KdD56 wyniósł 0,80 (95% CI: 0,49; 1,32). Dla oceny odpowiedzi na leczenie częstość ORR wyniosła odpowiednio 79,6% i 81,2%, a oszacowany OR równy był 1,11 (95% CI: 0,50; 2,45). Wyniki prezentuje poniższa tabela.

Tabela 81. Ocena skuteczności – ORR i PFS, analiza bez dopasowania i z dopasowaniem (*Leleu 2021*).

Analiza	Analiza bez dopasowania		Analiza z uwzględnieniem dopasowania	
	CANDOR, KdD56 BIW N = 185	*EQUULEUS*, KdD70 QW N = 85	*CANDOR*, KdD56 BIW N = 89,3*	*EQUULEUS*, KdD70 QW N = 85
ORR, % (95% CI)	83,2% (77,1; 88,3)	81,2% (71,2; 88,8)	79,6% (71,2; 87,9)	81,2% (72,9; 89,5)
OR (95% CI) [KdD70 QW / KdD56 BIW]	–		1,11 (0,50; 2,45)	
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (18,4; NO)	25,8 (19,4; NO)	NO (12,0; NO)	25,8 (19,4; NO)
HR (95% CI) [KdD70 QW / KdD56 BIW]	–		0,80 (0,49; 1,32)	

* Liczba N = 89,3 nie jest liczbą całkowitą, ponieważ reprezentuje ważoną sumę 185 pacjentów z grupy KdD56 badania *CANDOR* włączonych do analizy; celem dopasowania wyjściowych zmiennych pomiędzy badaniami, każdemu pacjentowi z ramienia KdD56 przypisano wagę zgodnie z metodą IPTW (*inverse probability of treatment weighting*) z uwzględnieniem dopasowania (*propensity score*) do KdD70;
NO nie osiągnięto. Ponieważ oszacowane wagi nie były liczbami całkowitymi, suma tych wag również niekoniecznie była liczbą całkowitą (w tym przypadku suma wynosiła 89,3).

Zaplanowana wcześniej analiza w podgrupach (np. liczba wcześniejszych schematów leczenia, wcześniejsze przeszczepienie, oporność na inhibitor proteazy lub lek immunomodulujący, wiek, status ECOG, wyjściowy poziom kreatyniny) były zgodne z wynikami głównej analizy dla PFS i ORR, włącznie

z wynikami w podgrupie pacjentów opornych na lenalidomid i wcześniejszym przeszczepieniem. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Ocena skuteczności – ORR i PFS, analiza bez dopasowania i z dopasowaniem (*Leleu 2021*).

Analiza		Analiza bez dopasowania [KdD70 QW / KdD56 BIW]	Analiza z uwzględnieniem dopasowania [KdD70 QW / KdD56 BIW]
ORR, OR (95% CI)			
Cała populacja uwzględniona w analizie		0,87 (0,45; 1,69)	1,11 (0,50; 2,45)
Oporność na lenalidomid	Tak	0,72 (0,32; 1,62)	0,64 (0,28; 1,46)
	Nie	1,62 (0,43; 6,13)	3,18 (0,67; 15,11)
Wcześniejsze przeszczepienie^	Tak	0,77 (0,35; 1,69)	1,17 (0,45; 3,02)
	Nie	1,16 (0,33; 4,11)	0,93 (0,24; 3,53)
PFS, HR (95% CI) [mies.]			
Cała populacja uwzględniona w analizie		0,87 (0,57; 1,32)	0,80 (0,49; 1,32)
Oporność na lenalidomid	Tak	1,22 (0,70; 2,10)	1,25 (0,71; 2,20)
	Nie	0,54 (0,27; 1,05)	0,43 (0,19; 1,00)
Wcześniejsze przeszczepienie^	Tak	0,82 (0,51; 1,34)	0,77 (0,42; 1,40)
	Nie	0,94 (0,42; 2,14)	0,87 (0,36; 2,11)

* Liczba N = 89,3 nie jest liczbą całkowitą, ponieważ reprezentuje ważoną sumę 185 pacjentów z grupy KdD56 badania *CANDOR* włączonych do analizy; celem dopasowania wyjściowych zmiennych pomiędzy badaniami, każdemu pacjentowi z ramienia KdD56 przypisano wagę zgodnie z metodą IPTW (*inverse probability of treatment weighting*) z uwzględnieniem dopasowania (*propensity score*) do KdD70;

^ w badaniu *CANDOR* wcześniejsze przeszczepienie uwzględniało przeszczepienie autologiczne lub allogeniczne, a w badaniu *EQUULEUS* – tylko przeszczepienie autologiczne.

Dodatkowe analizy wrażliwości przeprowadzono, aby potwierdzić główne wyniki porównania. Analiza wrażliwości na podstawie oceny IRC wykorzystująca metody IPTW, uwzględniająca poszerzoną listę czynników prognostycznych (oprócz parametrów stanowiących kowariaty w analizie głównej), a także analiza wrażliwości na podstawie oceny IRC uwzględniająca dopasowanie wykazały wyniki zbieżne z wynikami analizy głównej. Podobne wyniki do analiz zawierających dane na podstawie oceny IRP uzyskano dla analiz wrażliwości uwzględniających dane na podstawie oceny badacza, zarówno uwzględniające dopasowanie jak i nieuwzględniające czynników dopasowania. Wyniki prezentują dwie kolejne tabele.

Tabela 83. Ocena skuteczności – ORR, analiza wrażliwości (*Leleu 2021*).

Analiza	ORR, % (95% CI)		OR (95% CI) [QW/BIW]
	CANDOR, KdD56 BIW	*EQUULEUS*, KdD70 QW	
IRC, bez dopasowania (*unadjusted*)	83,2 (77,9; 88,6)	81,2 (72,9; 89,5)	0,87 (0,45; 1,69)
IRC, IPTW	79,6 (71,2; 87,9)	81,2 (72,9; 89,5)	1,11 (0,50; 2,45)
IRC, IPTW, dodatkowe czynniki prognostyczne*	73,3 (63,7; 82,9)	81,2 (72,9; 89,5)	1,57 (0,72; 3,44)

Analiza	ORR, % (95% CI)		OR (95% CI) [QW/BIW]
	CANDOR, KdD56 BIW	*EQUULEUS*, KdD70 QW	
IRC, z dopasowaniem (*propensity score matching*)	78,3 (68,5; 88,0)	79,7 (70,2; 89,2)	1,09 (0,48; 2,47)
Ocena badacza (*Investigator*), bez dopasowania (*unadjusted*)	84,3 (79,1; 89,6)	81,2 (72,9; 89,5)	0,80 (0,41; 1,57)
Ocena badacza (*Investigator*), IPTW	81,9 (74,0; 89,9)	81,2 (72,9; 89,5)	0,95 (0,42; 2,16)

BIW, dwa razy w tygodniu; CI, przedział ufności; IPTW, metoda *inverse probability of treatment weighting*; IRC, niezależna zaślepiona komicja (*Independent Review Committee*); QW, raz w tygodniu.
* w tym obecność plazmocytomy i wartości laboratoryjne dehydrogenazy mleczanowej, liczby płytek krwi, hemoglobiny i albuminy.

Tabela 84. Ocena skuteczności – PFS, analiza wrażliwości (*Leleu 2021*).

Analiza	Mediana PFS (95% CI) [mies.]		OR (95% CI) [QW/BIW]
	CANDOR, KdD56 BIW	*EQUULEUS*, KdD70 QW	
IRC, bez dopasowania (*unadjusted*)	NO (18,4; NO)	25,8 (19,4; NO)	0,87 (0,57; 1,32)
IRC, IPTW	NO (12,0; NO)	25,8 (19,4; NO)	0,80 (0,49; 1,32)
IRC, IPTW, dodatkowe czynniki prognostyczne*	15,7 (6,5; NO)	25,8 (19,4; NO)	0,62 (0,38; 1,01)
IRC, z dopasowaniem (*propensity score matching*)	NO (15,5; NO)	28,5 (14,8; NO)	0,94 (0,54; 1,62)
Ocena badacza (*Investigator*), bez dopasowania (*unadjusted*)	NO (17,6; NO)	23,3 (14,8; NO)	0,93 (0,62; 1,40)
Ocena badacza (*Investigator*), IPTW	NO (11,3; NO)	23,3 (14,8; NO)	0,85 (0,52; 1,39)

BIW, dwa razy w tygodniu; CI, przedział ufności; IPTW, metoda *inverse probability of treatment weighting*; IRC, niezależna zaślepiona komicja (*Independent Review Committee*); NO, nie osiągnięto; QW, raz w tygodniu.
* w tym obecność plazmocytomy i wartości laboratoryjne dehydrogenazy mleczanowej, liczby płytek krwi, hemoglobiny i albuminy.

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa wykonano bez dopasowywania – dane zestawiono tabelarycznie. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u 100% pacjentów w obu grupach. Częstość TEAEs o nasileniu przynajmniej 3 stopnia była podobna w grupach KdD 20/56 i KdD 20/70 (odpowiednio 84,3% i 82,4%), podczas gdy SAEs (odpowiednio 58,9% i 48,2%) i AEs prowadzące do zgonu (odpowiednio 10,8% i 3,5%) były częstsze w grupie KdD 20/56. W grupie KdD 20/56 spośród 20 zgonów będących wynikiem zdarzeń niepożądanych, 10 było spowodowanych zakażeniami (pięć w wyniku wstrząsu septycznego, cztery – zapalenia płuc, jeden – zakażenie dróg oddechowych), podczas gdy w kohorcie KdD 20/70 na 3 zgony z powodu AEs, dwa były spowodowane ogólnym zdrowiem fizycznym i jeden z powodu niewydolności wielonarządowej. Odsetek pacjentów z AEs skutkującymi zakończeniem leczenia karfilzomibem (21,1% w KdD 20/56 i 18,8% w KdD 20/70) i daratumumabem (odpowiednio 8,1% i 8,2%) był porównywalny dla obu grup. W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) o nasileniu ≥ 3 stopnia, częstość w grupach KdD 20/56 i KdD 20/70 wyniosła odpowiednio 1,1% i 2,4% dla zawału

serca, 0,5% i 3,5% dla ostrej niewydolności nerek, 18,4% i 20,0% dla nadciśnienia tętniczego oraz 2,7& i 0,0% dla zakażenia dróg oddechowych. W przypadku kategorii zakażenia/zarażenia pasożytnicze ≥ 3 stopnia, częstość była większa w grupie KdD 20/56 niż KdD 20/70, odpowiednio 36,8% vs 21,2%. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 85. Ocena bezpieczeństwa (*Leleu 2021*).

AEs	*CANDOR*, podgrupa wcześniej leczona bortezomibem i IMiD KdD56 N = 185		*EQUULEUS* KdD70 N = 85	
	n (%)	częstość na 100 pacjento-lat (95% CI)	n (%)	częstość na 100 pacjento-lat (95% CI)
TEAEs	185 (100,0%)	nie obliczano	85 (100,0%)	nie obliczano
AEs ≥3 stopnia	156 (84,3%)	229 (196; 268)	70 (82,4%)	173 (137; 219)
SAEs	109 (58,9%)	85 (70; 102)	41 (48,2%)	46 (34; 62)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia karfilzomibem	39 (21,1%)	22 (16; 30)	16 (18,8%)	15,1 (9,3; 24,6)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia daratumumabem	15 (8,1%)	8,2 (4,9; 13,5)	7 (8,2%)	6,1 (2,9; 12,8)
AEs prowadzące do zgonu	20 (10,8%)	10,6 (6,8; 16,4)	3 (3,5%)	2,6 (0,8; 7,9)
AESI ≥3 stopnia				
Zawał serca	2 (1,1%)	1,1 (0,3; 4,3)	2 (2,4%)	1,8 (0,4; 7,0)
Ostra niewydolność nerek	1 (0,5%)	0,5 (0,1; 3,8)	3 (3,5%)	2,6 (0,8; 8,0)
Nadciśnienie tętnicze	34 (18,4%)	20,8 (14,8; 29,1)	17 (20,0%)	17,6 (11,0; 28,3)
Zakażenie dróg oddechowych	5 (2,7%)	2,7 (1,1; 6,5)	0 (0,0%)	0,00 (bd.; bd.)
Zakażenia/zarażenia pasożytnicze	68 (36,8%)	44,5 (35,1; 56,4)	18 (21,2%)	18,3 (11,5; 29,0)

Wnioski

Przeprowadzone porównanie wykazało podobną skuteczność i bezpieczeństwo obydwu schematów dawkowania karfilzomibu – KdD56 i KdD70, co zostało potwierdzone analizami wrażliwości (*Leleu 2021*).

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa 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/m^2 pc. w badaniu *PX-171-009* i do 56 mg/m^2 pc. w badaniu *2011-003*. Porównanie krzyżowe działań niepożądanych mających miejsce w ramieniu z produktem Kyprolis i deksametazonem (Kd) badania *2011-003* z działaniami niepożądanymi 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 86. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych, *ChPL Kyprolis 2022*.

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)
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 *Clostridium difficile* Zakażenie cytomegalowirusem Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	–
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	TLS	–

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)
		Hipofosfatemia Hiperurykemia Hipoalbuminemia Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Zaburzenia lękowe Splątanie	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Neuropatia obwodowa Bóle głowy	Parestezje Niedoczulica	Krwotok wewnątrzczaszkowy 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	–
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-	Niewydolność wątroby Cholestaza	–

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)
		glutamylotransferazy Hiperbilirubinemia		
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 Osłabienie 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 Osłabienie 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 ≥ 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/m^2 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.

11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa 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 2023*).

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 2023*).

Przeszukano także dostępną na stronie EMA bazę Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), gdzie znaleziono

10 dokumentów z lat 2018-2023, w których umieszczono wzmiankę o produkcie leczniczym Kyprolis. Dokumenty te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 87. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Kyprolis.

Data spotkania PRAC (źródło)	Cel	Szczegóły dotyczące postępowania
6-9 luty 2023 r. (*PRAC 2023*)	Procedura PSUSA[1] PSUSA/00010448/202207	bd.
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 EMEA/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 EMEA/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 EMEA/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 EMEA/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 3 989 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zgłoszonymi w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Kyprolis (stan na 4 marca 2023 r.). Do pięciu najczęstszych należały: zaburzenia serca (n = 972; 24,4%), zaburzenia ogólne

i stany w miejscu podania (n = 908; 22,8%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 712; 17,8%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 628; 15,7%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 600; 15,0%) (*EudraVigilance 2023*).

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 grudnia 2022 r.), prowadzonej przez FDA, odnotowano łącznie 9231 przypadków zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kyprolis, w tym 5 468 (59,2%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1 352 (14,6%) zgonów. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3581; 38,8%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 2092; 22,7%), badania diagnostyczne (n = 1423; 15,4%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1264; 13,7%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1237; 13,4%) (*FDA 2023*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*, zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 14 872 chorych stosujących karfilzomib (na dzień 5 marca 2023 r.). Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 4 871; 32,8%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 2 541; 17,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 2 279; 15,3%), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (n = 2168; 14,6%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 2 063; 13,9%) (*VigiAccess 2023*).

Data opracowania: 10 marca 2023 r.

12 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających schemat leczenia KdD, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(carflizomib OR kyprolis) AND (daratumumab OR darzalex) AND dexamethasone". Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 10 marca 2023 r. i otrzymano 39 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 11 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

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*).

Ostatecznie uwzględniono 1 badanie spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę tej próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 88. Badania w toku oceniające schemat KdD u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02970747	A Non-interventional Study of Carfilzomib (Kyprolis®) in Combination With Lenalidomide (Revlimid®) and Dexamethasone or Carfilzomib in Combination With Dexamethasone Alone or Carfilzomib in Combination With Daratumumab (Darzalex®) and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Therapy	**Metodyka:** wieloośrodkowe badanie obserwacyjne **Cel:** ocena czasu trwania i skuteczności leczenia karfilzomibem, w tym schematem KdD, 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

13 Wyniki

Włączono 3 przeglądy systematyczne, w tym 2 z metaanalizą: *Botta 2021* i *Mohyuddin 2021*, oraz 1 bez metaanalizy: *Arnall 2022*. Włączone opracowania wtórne potwierdziły prezentowane w raporcie wnioskowanie oraz trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby przyjęte kryteria włączenia.

KdD vs Kd – badanie z randomizacją *CANDOR*

Badanie *CANDOR* było dużą próbą kliniczną z randomizacją, wieloośrodkową, prowadzoną bez zaślepienia, której głównym celem była ocena przeżycia bez progresji choroby (PFS), natomiast kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS), ocena czasu do progresji [TTP] oraz czasu do kolejnej progresji lub zgonu, ocena odpowiedzi na leczenie (ORR – odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź oraz ocena poszczególnych kategorii odpowiedzi: rygorystyczna całkowita [sCR], całkowita [CR], bardzo dobra częściowa odpowiedź [VGPR], częściowa odpowiedź [PR]), czasu do uzyskania danej odpowiedzi [TTR] czy czasu jej trwania [DOR]), a także ocena jakości życia (HRQoL) oraz bezpieczeństwo. Wyniki badania *CANDOR* przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych, podstawowej *Dimopoulos 2020* prezentującej wyniki głównej analizy, *Siegel 2021* – zawierającej wyniki oceny HRQoL oraz *Quach 2021*, *Landgren 2022* – publikujących wyniki dodatkowych analiz w podgrupach, a także *Usmani 2022* – z wynikami uaktualnionej analizy po 11 dodatkowych miesiącach obserwacji.

Do badania *CANDOR* włączano dorosłe osoby obojga płci chore na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego z chorobą mierzalną, którzy otrzymali przynajmniej 1 do 3 wcześniejszych linii leczenia, z odpowiedzią częściową lub lepszą na co najmniej jedną poprzednią linię leczenia i frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą > 40%. W wyniku randomizacji do badania *CANDOR* włączono 466 pacjentów – 312 do grupy KdD i 154 do grupy Kd. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami. Grupy różniły się tylko pod względem odsetka pacjentów z wcześniejszym przeszczepieniem komórek macierzystych (większy odsetek w grupie KdD niż Kd, 63% vs 49%) oraz odsetka pacjentów w starszym wieku, ≥ 75 lat (mniejszy odsetek w grupie KdD niż Kd, 9% vs 14%). Mediana wieku włączonej populacji wynosiła 64 lata. Około połowę pacjentów stanowiły osoby poniżej 65 roku życia, a mężczyźni stanowiły większą część badanej grupy.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W ramach głównej analizy mediana PFS nie została osiągnięta w grupie chorych otrzymujących KdD, natomiast w grupie kontrolnej Kd wyniosła 15,8 (95% CI: 12,1; NO) miesięcy. Ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie mniejsze w grupie KdD: HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,85), p = 0,0027. Półtoraroczne przeżycie wolne od progresji (wartość estymacji krzywej Kaplan-Meiera) wyniosło 62% (95% CI: 55,4%; 67,1%) w grupie KdD, natomiast w grupie kontrolnej 43% (95% CI: 32,4%; 52,8%).

W uaktualnionej ocenie potwierdzono i ugruntowano korzystny, istotny efekt terapii KdD, gdzie mediana PFS była wyższa w o ponad 12 miesięcy: 28,6 (95% CI: 22,7; NO) vs 15,2 (95% CI: 11,1; 19,9): HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,78), p < 0,0001.

Ogółem, w analizie podgrup obserwowano spójny kierunek efektu, zgodny z wynikiem analizy w łącznej populacji – ryzyko progresji choroby lub zgonu było mniejsze wśród pacjentów otrzymujących schemat KdD, a w większości podgrup różnice przekroczyły próg istotności statystycznej. Autorzy publikacji nie odnotowali istotnej interakcji podgrup z ocenianym efektem terapeutycznym.

W badaniu rozpatrywano również czas do progresji choroby (TTP) – w analizie przedstawionej w publikacji *Dimopoulos 2020* mediana nie została osiągnięta w grupie KdD, natomiast w grupie Kd wyniosła 17,5 (95% CI: 13,2; NO) miesięcy. W dłuższym okresie obserwacji (*Usmani 2022*) mediana TTP wciąż nie została osiągnięta w grupie KdD: NO (95% CI: 28,1; NO), natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 15,7 (95% CI: 12,0; 21,7) miesięcy – schemat KdD istotnie wydłużał czas do progresji choroby: HR = 0,50 (95% CI: 0,37; 0,67).

Przeżycie całkowite (OS). Zarówno w ramach analizy podstawowej (mediana okresu obserwacji 17,2 miesiąca w KdD i 17,1 w Kd, łącznie odnotowano 95 zgonów), jak i analizy w dłuższym okresie obserwacji mediana okresu obserwacji 27,8 miesiąca w KdD i 27,0 w Kd, łącznie odnotowano 140 zgonów), mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w żadnej z rozpatrywanych grup, dane więc nie były wystarczająco dojrzałe by wiarygodnie ocenić różnice w przeżyciu pacjentów otrzymujących oba analizowane schematy. W *Dimopoulos 2020* autorzy przedstawili wynik HR dla porównania KdD vs Kd: 0,75 (95% CI: 0,49; 1,13) – wynik ten nie był istotny statystycznie (p = 01672). Osiemnastomiesięczne OS

wyniosło 80% (95% CI: 74,6%; 84,2%) w grupie KdD oraz 74% (95% CI: 65,9%; 81,1%) w grupie kontrolnej (Kd).

Czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu. W *Usmani 2022* przeprowadzono także analizę *post hoc* estymowanego czasu od randomizacji do kolejnej progresji choroby lub zgonu (dPFS2), mediana ta nie została osiągnięta w grupie pacjentów otrzymujących schemat KdD, natomiast w grupie kontrolnej (Kd) wynosiła 33,2 (95% CI: 33,2; NO) miesięcy; różnice nie były istotne statystycznie: HR = 0,73 (95% CI: 0,53; 1,01).

Autorzy analizy oceniali również **czas do kolejnej linii leczenia** (bez uwzględnienia zdarzeń zgonu, TTNT). Mediana czasu do zastosowania kolejnej linii leczenia nie została osiągnięta w grupie pacjentów otrzymujących schemat KdD, natomiast w grupie kontrolnej (Kd) wynosiła 18,1 (95% CI: 13,6; 25,0) miesięcy. Zastosowanie schematu KdD w porównaniu ze schematem Kd istotnie zmniejszało ryzyko zastosowania kolejnej linii leczenia: HR = 0,47 (95% CI: 0,35; 0,63).

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR). Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskiwało istotnie więcej pacjentów otrzymujących schemat leczenia KdD, w porównaniu do Kd: 84,3% (95% CI: 79,8%; 88,1%) vs 74,7% (95% CI: 67,0%; 81,3%): OR = 1,9 (95% CI: 1,2; 3,1), p = 0,0080. Mediana czasu do uzyskania ORR była podobna w obu grupach, wynosząc 1,0 (IQR: 0,99; 1,09) oraz 1,0 (IQR: 0,99; 1,94) miesiąc. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi ogólnej nie została osiągnięta w grupie KdD, podczas gdy w grupie kontrolnej Kd wyniosła 16,6 (95% CI; 13,9; NO) miesięcy. Wynik oceny w dłuższym okresie obserwacji potwierdziły i wzmocniły te obserwacje – 84,3% (95% CI: 79,8%; 88,1%) vs 72,7% (95% CI: 65,0%; 79,6%): OR = 2,15 (95% CI: 1,3; 3,5).

Wyniki analiz w podgrupach były spójne z wynikami głównej analizy i nie odnotowano istotnych interakcji danej podgrupy z efektem terapeutycznym ocenianego leku.

Odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-). Pacjenci otrzymujący schemat KdD istotnie częściej uzyskiwali całkowitą odpowiedź bez obecności minimalnej choroby resztkowej niż chorzy leczeni schematem Kd: 13,8% vs 3,3%: RB = 4,24 (95% CI: 1,72; 10,50), p = 0,0018, NNT = 10 (95% CI: 7; 18). Istotne różnice stwierdzano również w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania CR MRD- po roku leczenia: pacjenci z grupy interwencji istotnie częściej uzyskiwali taki punkt końcowy w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej: 12,5% (95% CI: 9,0%; 16,7%) vs 1,3% (95% CI: 0,2%; 4,6%), a podany przez autorów badania iloraz szans wskazywał na ponad 11-krotne zwiększenie szansy wystąpienia takiej odpowiedzi: OR = 11,3 (95% CI: 2,7; 47,5), p < 0,0001. Pacjenci otrzymujący schemat KdD uzyskiwali również częściej status braku minimalnej choroby resztkowej (niezależnie od statusu odpowiedzi): 17,6% (95% CI: 13,6%; 22,3%) vs 3,9% (95% CI: 1,4%; 8,3%), OR = 5,8 (95% CI: 2,4; 14,0), p < 0,0001. Wyniki w

podgrupach potwierdzały wnioskowanie w łącznej populacji i nie odnotowano istotnych interakcji podgrup z efektywnością leczenia KdD.

Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie. W podstawowej analizie istotnie większy odsetek pacjentów uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie w grupie KdD: 28,5% vs 10,4%, RB = 2,75 (95% CI: 1,67; 4,51), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 9). Również znamiennie większy odsetek pacjentów leczonych KdD uzyskiwał bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą (69,2% vs 48,7%), RB = 1,42 (95% CI: 1,19; 1,70), p = 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 9). Z kolei brak zmian (choroba stabilna) lub progresja choroby była stwierdzana istotnie rzadziej u pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję (p = 0,0188 w porównaniu z kontrolą Kd).

W uaktualnionej analizie (dłuższy okres obserwacji, publikacja *Usmani 2022*) obserwowano podobne zależności: całkowita lub rygorystyczna całkowita odpowiedź na leczenie: 33% vs 13,0%, RB = 2,54 (95% CI: 1,64; 3,94), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 8); bardzo dobrą odpowiedź częściowa lub lepsza: 69,2% vs 47,4%, RB = 1,46 (95% CI: 1,22; 1,75), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 9).

Analizy w podgrupach były spójne z analizą w całej populacji i nie odnotowano istotnych interakcji pomiędzy podgrupami a efektywnością ocenianego leczenia.

Jakość życia - zmiana wyniku wskaźnika GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30. Zarówno w poszczególnych cyklach, jak również analizując ogólnie wypadkową zmianę wyniku wskaźnika GHS/QoL, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami – w szczególności, różnica zmiany wskaźnika GHS/QoL ogółem w grupie KdD względem grupy Kd wyniosła 0,06 (95% CI: -2,39; 2,50) i nie była istotna statystycznie. W żadnej z analizowanych podgrup nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku wskaźnika GHS/QoL, a obserwowane wyniki były zgodne z tymi odnotowanymi w całej analizowanej populacji.

Jakość życia - odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą. Klinicznie istotną poprawę jakości życia definiowano jako uzyskanie wzrost wskaźnika GHS/QoL o przynajmniej 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było znamiennie wyższe wśród chorych leczonych schematem KdD w porównaniu do Kd: 55,2% vs 43,9%, OR = 1,65 (95% CI: 1,10; 2,45). Znamienny wynik potwierdzono również we własnych obliczeniach: RB = 1,28 (95% CI: 1,02; 1,61), p = 0,301, NNT = 9 (95% CI: 5; 55), p = 0,0211.

Bezpieczeństwo

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych. W ramach podstawowej analizy odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, a także ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu schematu KdD w porównaniu do schematu Kd, choć zaznaczyć należy, że w obu przypadkach wynik zbliżał się do progu istotności statystycznej: RR = 1,03 (95% CI: 1,00; 1,07), p = 0,0484, NNH = 31 (95% CI: 16; 1463) dla ryzyka wystąpienia jakichkolwiek AEs oraz RR = 1,23 (95% CI: 1,01; 1,50), p = 0,0431, NNH = 10 (95% CI: 5; 130) dla ryzyka wystąpienia SAEs. W ramach oceny pozostałych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w tym w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym, ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych czy też ryzyka zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

W dłuższym o 11 miesięcy okresie obserwacji (*Usmani 2022*) stwierdzono istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem: RR = 1,03 (95%CI: 1,00; 1,06); p = 0,0488; NNH = 34 (95%CI: 18; 1809), ryzyka wystąpienia ciężkich AEs: RR = 1,27 (95%CI: 1,06; 1,52); p = 0,0101; NNH = 8 (95%CI: 5; 27) oraz zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia lub wyższym: RR = 1,15 (95%CI: 1,04; 1,27); p = 0,0066; NNH = 9 (95%CI: 6; 30). W przypadku pozostałych rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi grupami. Wśród obserwowanych zgonów, 5 zostało uznanych za związane z leczeniem (wszystkie w grupie KdD, 1,6%), ale nie stwierdzono różnic wobec grupy kontrolnej w ryzyku wystąpienia takich zgonów (p = 0,2483).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane. W kategorii hematologicznych zdarzeń niepożądanych rozpatrywano ryzyko wystąpienia trombocytopenii, niedokrwistości, neutropenii oraz limfopenii – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia tych zdarzeń, zarówno ogółem jak i w przynajmniej 3 stopniu nasilenia. W dłuższym okresie obserwacji wyniki oceny bezpieczeństwa były podobne.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane. W większości przypadków, raportowane zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością, zarówno w ocenie zdarzeń bez względu na stopień nasilenia, jak również w stopniu nasilenia przynajmniej 3. Jedynie w przypadku biegunki rozpatrywanej bez względu na stopień nasilenia odnotowano istotne zwiększenie ryzyka jej wystąpienia po zastosowaniu interwencji KdD w porównaniu ze schematem Kd: RR = 2,19 (95% CI: 1,44; 3,33), p = 0,0003, NNH = 6 (95% CI: 5; 11). W dłuższym okresie obserwacji wyniki oceny bezpieczeństwa były podobne.

Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania. Wśród zdarzeń analizowanych bez względu na stopień nasilenia, zakażenia górnych dróg oddechowych występowały istotnie

częściej w grupie chorych otrzymujących schemat leczenia KdD, w porównaniu z grupą chorych otrzymujących schemat Kd: RR = 1,33 (95% CI: 1,14; 1,56), p = 0,0004, NNH = 6 (95% CI: 4; 12). Również neuropatia obwodowa występowała istotnie częściej wśród pacjentów leczonych schematem KdD: 2,03 (95% CI: 1,14; 3,60), p = 0,0161, NNT = 12 (95% CI: 7; 39). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych bez względu na stopień nasilenia obserwowano podobne ryzyko ich wystąpienia w analizowanych grupach.

W większości przypadków, zdarzenia niepożądane w 3 lub wyższym stopniu nasilenia występowały z podobną częstością wśród pacjentów otrzymujących oba testowane schematy – wyjątek stwierdzono jednak w przypadku ryzyka wystąpienia zakażenia dróg oddechowych, które stwierdzano istotnie częściej u chorych otrzymujących schemat leczenia KdD: RR = 1,84 (95% CI: 1,23; 2,77), p = 0,0033, NNH = 8 (95% CI: 5; 19). W dłuższym okresie obserwacji wyniki oceny bezpieczeństwa były podobne.

KdD vs DVd oraz PVd –analizy pośrednie korygowane charaktery-stykami wyjściowymi MAIC

Z uwagi na brak badań porównujących bezpośrednio schemat KdD z DVd oraz PVd, będącymi komparatorami wyróżnionymi w ramach prowadzonej analizy klinicznej, konieczne było wykonanie porównania pośredniego dla ocenianych interwencji. Ponieważ odnaleziono porównania pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (ang. *Matching Adjusted Indirect Comparison*) KdD w porównaniu do schematów DVd oraz PVd (publikacja *Weisel 2022* oraz doniesienie konferencyjne *Chari 2021* [redacted]) pozwalające na ominięcie części ograniczeń związanych z heterogenicznością populacji i metodyki badań, uznano je za bardziej wiarygodne i odstąpiono od wykonywania metaanalizy sieciowej.

W celu dopasowania analizowanych kohort, użyto szczegółowych danych odnośnie charakterystyk wyjściowych badania *CANDOR*, aby utworzyć grupę pacjentów otrzymującą schemat KdD, która byłaby najbardziej zbliżona do grup pacjentów otrzymujących schemat DVd w badaniu *CASTOR*, oraz grupę pacjentów otrzymujących KdD, która byłaby najbardziej zbliżona do grupy pacjentów otrzymujących PVd w badaniu *OPTIMISMM*. Po dopasowaniu kohorty KdD do kohorty z leczeniem kontrolnym, przeprowadzono analizę PFS na podstawie indywidualnych danych pacjentów.

Skuteczność kliniczna

[redacted]

[redacted]

Bezpieczeństwo

W ramach analizy MAIC informacje o bezpieczeństwie przedstawiono jedynie dla schematów KdD oraz DVd, ale nie obliczano efektu pomiędzy tymi grupami, a jedynie zestawiono odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi po dopasowaniu analizowanych kohort.

Po dopasowaniu, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu nasilenia 3 lub 4 w grupie KdD w porównaniu z DVd były trombocytopenia (23,0% vs 46,1%), niedokrwistość (18,0% vs 15,6%), neutropenia (15,1% vs 13,6%) oraz zapalenie płuc (15,7% vs 10,3%). Autorzy zaznaczyli, że neuropatia obwodowa (nie raportowana w tabeli) występowała co prawda częściej w grupie DVd (0,6% vs 4,5%), zdarzenia sercowo-naczyniowe jak np. przypadki nadciśnienia tętniczego występowały częściej w grupie KdD (16,0% vs 6,6%).

Schemat KdD – badania bez randomizacji (*Chari 2019)*

EQUULEUS to prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, wieloramienne badanie fazy Ib, w którym przeprowadzano ocenę daratumumabu w połączeniu z rożnymi schematami leczenia u pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytowego. W badaniu analizowano bezpieczeństwo stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem oraz wstępną ocenę skuteczności tego schematu leczenia (publikacja: *Chari 2019, w której 2019* przedstawiono wyniki leczenia z ramienia KdD). Do badania *EQUULEUS* włączono 85 pacjentów, wyróżniono również podgrupę pacjentów opornych na lenalidomid, która liczyła 51 chorych. Mediana wieku wyniosła 66 lat. Prawie wszyscy pacjenci charakteryzowali się bardzo dobrym statusem sprawności, ocenionym na 0 lub 1 wg skali ECOG (92%). Mediana liczby wcześniejszych linii terapii wyniosła 2 (zakres: 1-4). Ocenianą interwencją w badaniu *EQUULEUS* stanowił karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD70). Taki schemat dawkowania (KdD70) nie jest obecny w aktualnym ChPL dla leku Kyprolis (*ChPL Kyprolis 2022*), natomiast został dopuszczony przez FDA (*FDA 2020*). Podobny, alternatywny schemat podawania karfilzomibu jest już obecny w aktualnym programie lekowym w przypadku schematu Kd oraz występuje w proponowanym programie lekowym (KdD70).

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji KdD stanowiła w badaniu *EQUULEUS* pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast ocena skuteczności klinicznej – analizę eksploracyjną.

Bezpieczeństwo

Ogółem w trakcie okresu obserwacji zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs) stwierdzono u wszystkich 85 pacjentów, spośród których najczęstszym TEAEs była małopłytkowość występująca u 57 (67%) chorych. Najczęstszymi niehematologicznymi TEAEs były nudności (41%), zakażenie górnych dróg oddechowych (41%), astenia (40%) i wymioty (40%). TEAEs stopnia 3 i 4 raportowano u 65 (77%) pacjentów. Najczęstszymi TEAEs stopnia 3/4 były: małopłytkowość (31%), limfopenia (24%), niedokrwistość (21%), neutropenia (21%), nadciśnienie (18%) i astenia (12%).

Reakcje związane z wlewem (IRR) wystąpiły u 6 (60%) z 10 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczy wlew pierwszej dawki daratumumabu i u 32 (43%) z 75 pacjentów, którzy otrzymali podzielony wlew pierwszej dawki. Zdecydowana większość IRR wystąpiła podczas pierwszego wlewu. IRR występujące u > 1 pacjenta podczas wszystkich infuzji w podgrupie otrzymującej podzieloną pierwszą dawkę to: alergiczny nieżyt nosa i wymioty (po 6 pacjentów, 8%), podrażnienie gardła, duszność, nudności, gorączka i

zaczerwienienie (po 3 pacjentów, 4%) oraz kaszel, zatkanie nosa, dreszcze, nadciśnienie i uderzenia gorąca (po 2 pacjentów, 3%). W przypadku pacjentów otrzymujących niepodzieloną pierwszą dawkę, IRR występujące u > 1 pacjenta podczas wszystkich wlewów obejmowały nudności (4 pacjentów, 40%) oraz wymioty i nadciśnienie (po 2 pacjentów, 20%).

Skuteczność kliniczna

W momencie odcięcia danych (29.06.2018 r.) mediana obserwacji wyniosła 16,6 (zakres: 0,5-27,4) miesiąca ogółem i 16,4 (zakres: 0,5-27,2) miesiąca dla kohorty opornej na lenalidomid. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 84% u wszystkich leczonych pacjentów, przy czym 33% osiągnęło najlepszą odpowiedź (CR) lub lepszą, a 71% osiągnęło bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) lub lepszą. Dla podgrupy opornej na lenalidomid częstość ORR wyniosła 79%; 29% pacjentów osiągnęło odpowiedź CR lub lepszą, a 69% pacjentów osiągnęło odpowiedź VGPR lub lepszą. Pacjenci z cechami wysokiego ryzyka cytogenetycznego uzyskali ORR na poziomie 69% w porównaniu z ORR równym 90% dla pacjentów ze standardowym ryzykiem.

W całej populacji pacjentów mediana PFS nie została osiągnięta, a 12- i 18-miesięczne PFS wyniosło odpowiednio 74% i 66%. W kohorcie opornej na lenalidomid mediana PFS wyniosła 25,7 (95% CI: 12,0; nie osiągnięto) miesięcy, a 12-miesięczne PFS wyniosło 65%, a 18-miesięczny PFS 56%.

Mediana OS nie została osiągnięta w całej populacji ani w żadnej wyróżnionej podgrupie chorych. Dwunastomiesięczne OS w całej analizowanej wyniosło 82%, u chorych opornych na bortezomib 76%, a w populacji pacjentów opornych na lenalidomid i opornych na PI/IMiD – 75%. U pacjentów sklasyfikowanych na początku badania jako osoby o wysokim ryzyku cytogenetycznym 12-miesięczne OS wyniosło 69% (4 zdarzenia); zaś 12-miesięczne OS u pacjentów o standardowym ryzyku cytogenetycznym wyniosło 88% (9 zdarzeń).

Poszerzona ocena bezpieczeństwa – badania bez randomizacji (*Terpos 2021*)

Badanie *Terpos 2021* to prospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające schemat leczenia karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) oraz karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (rrMM). W badaniu analizowano wpływ leczenia daratumumabem na toksyczność sercowo-naczyniową związaną ze stosowaniem karfilzomibu. Oceniano różnice w zmianach markerów

echokardiograficznych po leczeniu, w porównaniu z oceną wyjściową. W badaniu wykonano szeroką analizę bezpieczeństwa, nie wykonano oceny skuteczności. Mediana okresu obserwacji wyniosła 10 miesięcy. Do próby włączono 25 pacjentów, 14 w grupie KdD i 11 w grupie Kd.

Bezpieczeństwo

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami KdD i Kd w frakcji wyrzutowej lewej komory (p = 0,033) oraz globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory (p = 0,003) wskazujące na korzyść ze stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) w porównaniu do karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd), co sugeruje mniejszą toksyczność kardiologiczną leczenia schematem KdD.

Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (CVAEs) związane z przyjmowaniem karfilzomibu obserwowano w obu grupach, natomiast więcej takich zdarzeń wystąpiło w grupie Kd (u 5 z 11 pacjentów, 45%), w porównaniu z grupą KdD (4 z 14 pacjentów, 28,6%). W grupie Kd odnotowano 2 zdarzenia niewydolności serca i 3 zdarzenia nadciśnienia tętniczego stopnia 3, natomiast w grupie KdD obserwowano 2 zdarzenia ostrych zespołów wieńcowych, 1 zdarzenie niewydolności serca i 2 zdarzenia nadciśnienia tętniczego stopnia 3. U jednego pacjenta z grupy KdD wystąpiły dwa zdarzenia, ostrych zespołów wieńcowych i nadciśnienia tętniczego, oba stopnia 3.

Ocena równoważności schematu KdD56 i KdD70 (*Leleu 2021*)

W badaniu *CANDOR* stosowano schemat podawania karfilzomibu dożylnie 2 razy w tygodniu w dawce 56 mg/m^2 pc. (dawka początkowa 20 mg/m^2 pc.) z deksametazonem i daratumumabem, nazywany skrótowo KdD56 (20/56 mg/m^2 pc. 2× tydz. BIW). Jest on zalecany do stosowania w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kyprolis. Jednak w programie lekowym zaproponowano inny schemat, zarejestrowany przez FDA – schemat nazywany skrótowo KdD70 (20/70 mg/m^2 pc. 2× tydz. QW). Podobny, alternatywny schemat podawania karfilzomibu jest już obecny w aktualnym programie lekowym w przypadku schematu Kd. Schemat KdD70 stosowany był w jednoramiennym badaniu *EQUULEUS*. Można oczekiwać, że schemat KdD70 umożliwiający podawanie karfilzomibu raz w tygodniu umożliwi pacjentom dostęp do dogodniejszej opcji leczenia (wlewy raz w tygodniu zamiast 2 razy w tygodniu) i w związku z tym spowoduje lepsze stosowanie się do zaleceń (*adherence*). Aktualnie jednak brak jest opublikowanych badań klinicznych z randomizacją przedstawiających bezpośrednie porównanie tych dwóch schematów leczenia – KdD56 vs KdD70.

Celem oceny równoważności tych dwóch schematów leczenia KdD w publikacji *Leleu 2021* przeprowadzono ich porównanie na podstawie danych z badań *CANDOR* i *EQUULEUS* przy użyciu modelu analizy uwzględniającej dopasowanie, wykorzystując metodę IPTW (z ang. *inverse probability of treatment weighting*). Metaanaliza miała na celu ocenę podobieństwa (*similarity*) pomiędzy dwoma schematami KdD z dwóch badań: KdD i KdD70, w zakresie oceny punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa. Dane dotyczące oceny skuteczności analizowano zarówno bez uwzględnienia czynników dopasowania (*unadjusted*) oraz z uwzględnieniem czynników dopasowania (*propensity score adjustment*).

Analiza skuteczności

W analizie bez dopasowania, w okresie obserwacji o medianie 16,8 miesięcy dla grupy KdD mediana PFS nie została osiągnięta (95% CI: 18,4; nie osiągnięto), podczas gdy dla kohorty KdD70 mediana PFS wyniosła 25,8 miesięcy (95% CI: 19,4; nie osiągnięto) dla okresu obserwacji o medianie 23,5 miesięcy. W okresie 12 miesięcy odsetek pacjentów bez zdarzeń PFS (*event-free*) wyniósł 64,9% (95% CI: 57,3%; 71,4%) dla grupy KdD 20/56 i 75,2% (95% CI: 64,2%; 83,2%) dla KdD 20/70. Odpowiedź na leczenie (ORR) wystąpiła z częstością 83,2% (95% CI: 77,1%; 88,3%) w grupie KdD 20/56 i 81,2% (95% CI: 71,2%; 88,8%) dla KdD 20/70.

Analiza uwzględniająca dopasowanie (metoda IPTW) wykazała podobną skuteczność schematu zawierającego leczenie karfilzomibem dwa razy w tygodniu (KdD) co raz w tygodniu (KdD70), zarówno dla oceny PFS jak i ORR. Mediana PFS w grupie KdD nie została osiągnięta (95% CI: 12,0; nie osiągnięto), a w kohorcie KdD70 wyniosła 25,8 (95% CI: 19,4; nie osiągnięto); HR dla porównania KdD70 vs KdD wyniósł 0,80 (95% CI: 0,49; 1,32). Dla oceny odpowiedzi na leczenie częstość ORR wyniosła odpowiednio 79,6% i 81,2%, a oszacowany OR równy był 1,11 (95% CI: 0,50; 2,45).

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa wykonano bez dopasowywania – dane zestawiono tabelarycznie. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u 100% pacjentów w obu grupach. Częstość TEAEs o nasileniu ≥3 stopnia była podobna w grupach KdD i KdD70 (odpowiednio 84,3% i 82,4%), podczas gdy SAEs (odpowiednio 58,9% i 48,2%) i AEs prowadzące do zgonu (odpowiednio 10,8% i 3,5%) były częstsze w grupie KdD. W grupie KdD spośród 20 zgonów będących wynikiem zdarzeń niepożądanych, 10 było spowodowanych zakażeniami (pięć w wyniku wstrząsu septycznego, cztery – zapalenia płuc, jeden – zakażenie dróg oddechowych), podczas gdy w kohorcie KdD70 na 3 zgony z powodu AEs, dwa były

spowodowane ogólnym zdrowiem fizycznym i jeden z powodu niewydolności wielonarządowej. Odsetek pacjentów z AEs skutkującymi zakończeniem leczenia karfilzomibem (21,1% w KdD i 18,8% w KdD70) i daratumumabem (odpowiednio 8,1% i 8,2%) był porównywalny dla obu grup. W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) o nasileniu ≥ 3 stopnia, częstość w grupach KdD i KdD70 wyniosła odpowiednio 1,1% i 2,4% dla zawału serca, 0,5% i 3,5% dla ostrej niewydolności nerek, 18,4% i 20,0% dla nadciśnienia tętniczego oraz 2,7& i 0,0% dla zakażenia dróg oddechowych. W przypadku kategorii zakażenia/zarażenia pasożytnicze ≥ 3 stopnia, częstość była większa w grupie KdD niż KdD70, odpowiednio 36,8% vs 21,2%.

Wniosek

Przeprowadzone porównanie wykazało podobną skuteczność i bezpieczeństwo obydwu schematów dawkowania karfilzomibu – KdD i KdD70, co zostało potwierdzone analizami wrażliwości.

14 Dyskusja

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; PCM, z ang. *plasma cell myeloma*) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych szpiku kostnego. Szpiczak plazmocytowy 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. Pomimo znacznego postępu w leczeniu i wydłużeniu życia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, nadal pozostaje on chorobą nieuleczalną i nawrotową – odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, a czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Objawy są nawracające i dotkliwe, obejmują schorzenia kości, ból, zmęczenie i nawracające zakażenia (*APD Kyprolis KdD 2023*).

Obecnie leczenie szpiczaka plazmocytowego w Polsce jest finansowane w ramach programu lekowego „*Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)*”, w którym pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym w I linii leczenia finansowany jest schemat D-VTd, a pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym schematy: DRd, DVd, EloPd, IRd, Kd, KRd, Pd i PVd. Wszystkie schematy leczenia dostępne w programie lekowym dedykowane są pacjentom dorosłym, z dobrym stanem sprawności (ECOG 0-2). Szczególnie istotne jest umożliwienie zastosowania terapii trójlekowych na możliwe wczesnym etapie leczenia ze względu na ich wyższą skuteczność w porównaniu do schematów dwulekowych, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi. Należy zwrócić uwagę, że przy coraz częstszym i dłuższym stosowaniu lenalidomidu w terapii pierwszej linii, pacjenci oporni na ten lek stanowią populację o szczególnie niezaspokojonej potrzebie klinicznej ze względu na o wiele gorszą prognozę w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby. Strategia leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego według aktualnych rekomendacji powinna opierać się na zmianie leków w stosunku do tych użytych w pierwszej linii terapii (inhibitory proteasomów/leki immunomodulujące), co wskazuje na potrzebę dostępu do wysokoskutecznych terapii niezawierających lenalidomidu. Korzystanie z nowszych opcji terapeutycznych stosowanych w schematach, takich jak karfilzomib i daratumumab (KdD), może prowadzić do poprawy wyników leczenia, przy czym należy mieć także na uwadze, że schemat KdD, jako wolny od lenalidomidu, jest jednym ze schematów zalecanych w przypadku występowania oporności na coraz częściej stosowany w pierwszych liniach terapii lenalidomid. Obecnie wnioskowany program lekowy dla schematu KdD pozwoli zatem na objęcie rekomendowanym leczeniem grupę pacjentów z silnie niezaspokojoną potrzebą kliniczną (*APD Kyprolis KdD 2023*).

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego schematu KdD, opracowano i wdrożono strategię wyszukiwania, która pozwoliłaby na identyfikację zarówno badań oceniających ten schemat leczenia w poszukiwanej populacji chorych, jak również pozwoliłaby na porównanie tego schematu z komparatorami wybranymi w niniejszej analizie: schematami DRd, KRd, DVd, EloPd, PVd, Pd i Kd. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją, oceniające schemat KdD w porównaniu ze schematem Kd: próbę *CANDOR*. Dodatkowo, odnaleziono 2 badania bez randomizacji, w których również oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu KdD.

W badaniu *CANDOR* odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu pacjenta po zastosowaniu schematu KdD, w porównaniu do schematu Kd – efekt ten również był istotny w szeregu analizowanych podgrup, w tym wśród chorych otrzymujących wcześniej bortezomib lub lenalidomid, a także chorych opornych na leczenie lenalidomidem. W momencie przeprowadzenia analizy, dane odnośnie przeżycia pacjentów nie były dojrzałe (mediany przeżycia nie zostały osiągnięte w żadnej z porównywanych grup, po medianie obserwacji około 28 miesięcy), ale HR wyznaczony dla porównania schematów KdD z Kd wskazywał liczbowo na zmniejszenie ryzyka zgonu po stronie schematu KdD. Leczenie schematem KdD również istotnie wydłużało czas do samej progresji oraz czas do kolejnej linii leczenia. Pacjenci otrzymujący schemat KdD istotnie częściej uzyskiwali ogólną odpowiedź na leczenie. Jakość życia pacjentów nie ulegała pogorszeniu w porównaniu ze schematem Kd i ogólnie istotnie większy odsetek pacjentów otrzymujących KdD uzyskiwał istotną poprawę jakości życia (poprawa wskaźnika GHS/QoL o przynajmniej 10 punktów). Leczenie było stosunkowo bezpieczne, z podobnym ryzykiem zakończenia leczenia lub zgonu w przypadku ocenianych schematów, choć zaznaczyć należy, że zarówno zdarzenia niepożądane ogółem, jak i zdarzenia niepożądane w przynajmniej 3 stopniu nasilenia, a także ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z istotnie wyższą częstością wśród chorych otrzymujących schemat KdD. Należy jednak zaznaczyć, że czas leczenia w grupie KdD był niemal dwukrotnie wyższy niż w grupie Kd (18,3 vs 9,3 miesiąca), a częstość obserwowanych zdarzeń była zbliżona w obu grupach, gdy obserwacje skorygowano o ekspozycję na leczenie. Obserwacje odnośnie wysokiej skuteczności schematu KdD w badaniu *CANDOR* potwierdzono w badaniu bez randomizacji fazy 1b (*Chari 2019*), w którym oceniano schemat KdD stosowany raz w tygodniu (karfilzomib w dawce docelowej 70 mg/m^2 powierzchni ciała) – schemat z takim dawkowaniem porównano w analizie skorygowanej IPTW (*Leleu 2021*) ze schematem stosowanym w ramach badania *CANDOR* i stwierdzono podobną skuteczność w zakresie PFS i odpowiedzi na leczenie, a także w zakresie oceny bezpieczeństwa. Z kolei, w prospektywnym badaniu bez randomizacji Terpos 2021 badano wpływ daratumumabu na potencjalną kardiotoksyczność karfilzomibu – w próbie tej porównano grupy otrzymujące schematy KdD oraz Kd i odnotowano związek

pomiędzy zastosowaniem w schemacie leczenia daratumumabu a utrzymaniem czynności skurczowej serca, ponadto w schemacie KdD obserwowano trend zmniejszenia liczby kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Schemat KdD może okazać się więc bardziej bezpieczny dla pacjentów, w porównaniu do schematów nie opartych na daratumumabie, w zakresie toksyczności kardiologicznej.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano badania kliniczne, pozwalające na zbudowanie sieci zależności, w której możliwe było porównanie ocenianego schematu leczenia z wybranymi komparatorami (DVd, PVd). Analiza populacji oraz metodyki odnalezionych badań wskazywała jednak na ryzyko istotnej heterogeniczności utworzonej sieci porównania pośredniego, szczególnie w kontekście wcześniejszego leczenia bortezomibem oraz oporności na wcześniejsze leczenie bortezomibem a także w kontekście dawkowania i czasu stosowania bortezomibu w analizowanych badaniach (np. stosowanie do progresji lub stosowanie przez ustalony czas 8 cykli) – w związku z czym, porównanie interwencji w ramach tworzonej sieci mogło być obarczone istotnymi błędami. Odnaleziono natomiast analizy korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC umożliwiające porównanie pośrednie schematów KdD z DVd oraz PVd. Metoda ta pozwala na bardziej wiarygodne porównanie pośrednie wybranych interwencji, gdyż umożliwia zmniejszenie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w istotnych czynnikach wyjściowych, mających duży wpływ na analizowany efekt. Obliczenia tej analizy wykonano dla porównania schematów KdD z DVd oraz PVd, i w obu przypadkach odnotowano istotne zmniejszenie prawdopodobieństwa progresji choroby lub zgonu po zastosowaniu schematu KdD, przy braku wykazania znamiennych różnic we wpływie na przeżycie pacjentów (niedojrzałe dane po stronie KdD). Dla porównania schematu KdD ze schematami KRd oraz DRd, a także EloPd oraz Pd nie udało się stworzyć sieci zależności z uwagi na brak badań porównujących schematy Kd, Rd oraz Pd, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

15 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie z randomizacją *CANDOR*, które bezpośrednio porównywało schematu KdD ze Kd – nie odnaleziono badań *head-to-head* z pozostałymi schematami wybranymi jako komparatory w niniejszej analizie: KRd, DRd, DVd, PVd, EloPd, oraz Pd;
- Odnaleziono porównania pośrednie korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*) dla KdD vs DVd oraz PVd (*Weisel 2022*, *Chari 2021*, [redacted]). Metoda MAIC pozwala na bardziej wiarygodne porównanie pośrednie wybranych interwencji, gdyż umożliwia zmniejszenie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w istotnych charakterystykach wejściowych, mających duży wpływ na analizowany efekt. Odnaleziono także badania umożliwiające w teorii utworzenie klasycznej sieci porównania pośredniego, (KdD versus DVd oraz PVd), jednak szereg zidentyfikowanych ograniczeń (heterogeniczności populacji analizowanych badań, w szczególności pod względem liczby pacjentów otrzymujących wcześniej bortezomib oraz liczby pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie bortezomibem, różnice w dawkowaniu i czasie stosowania składników poszczególnych schematów – np. do progresji lub przez określoną liczbę cykli, mała liczba badań oceniających daną interwencję w sieci) obniżał wiarygodność takiego porównania, w związku z czym, przy dostępności bardziej wiarygodnych analiz MAIC, odstąpiono od jego przeprowadzenia.
- Porównanie pośrednie schematów KdD oraz DVd oraz PVd przeprowadzono w oparciu o analizę MAIC – analiza taka pozwalała na zniwelowanie różnic pomiędzy badaniami, które ograniczały wiarygodność porównania pośredniego i ogólnie pozwalała na bardziej wiarygodne porównanie ocenianych schematów, niemniej jednak wciąż dotyczyły jej pewne ograniczenia: mała liczba dostępnych badań; mała liczba pacjentów w analizowanych podgrupach chorych dopasowywanych pod względem określonych charakterystyk wyjściowych, skutkująca brakiem możliwości przeprowadzenia porównania w założonej podgrupie chorych; niepełne raportowanie w analizowanych badaniach wybranych charakterystyk wyjściowych wykorzystywanych w dopasowaniu;

- Dla porównania schematu KdD ze schematami KRd oraz DRd, a także EloPd oraz Pd nie udało się stworzyć sieci zależności z uwagi na brak badań porównujących schematy Kd vs Rd oraz Pd, nie odnaleziono także odpowiednich analiz MAIC. Istotnymi czynnikami wpływającymi na ocenę skuteczności terapii szpiczaka plazmocytowego są różnice w charakterystykach pacjentów i definicjach punktów końcowych, takie jak wiek pacjentów, ich stan sprawności (wyrażony np. w skali ECOG), choroby współistniejące, liczba wcześniej zastosowanych linii leczenia, stwierdzona oporność inhibitory proteasomu lub leki immunomodulujące, ryzyko cytogenetyczne, zaawansowanie kliniczne choroby, obecność choroby pozaszpikowej oraz ocena przeżycia bez progresji lub czasu do progresji. Dodatkowo należy wziąć także pod uwagę różnice w metodyce prób klinicznych, np. możliwość zmiany ramienia badanego (ang. *cross-over*) czy obecność zaślepienia (*Cope 2020, Davies 2022*). Często przez to nie jest możliwe przeprowadzenie klasycznego porównania pośredniego pomiędzy schematami znajdującymi się w dwóch różnych sieciach, np. między schematami opartymi na bortezomibie i lenalidomidzie czy pomalidomidzie. 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 czy pomalidomidzie, gdzie niektóre węzły łączy się wykorzystując dopasowywane dane z badań obserwacyjnych, albo dedykowane analizy MAIC lub ogólne założenia o równoważnej skuteczności niektórych schematów leczenia. Wszystkie te podejścia wiążą się z różnymi, znaczącymi ograniczeniami (*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*). Należy podkreślić, że w przypadku wcześniejszej oceny dla leku Kyprolis analitycy AOTMiT przychylili się do zasadności argumentacji dotyczącej trudności w stworzenia pełnej wiarygodnej sieci NMA umożliwiającej porównanie wszystkich schematów stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego oraz zaakceptowali przedłożone analizy, w których porównanie schematu KRd ze schematem DVd prowadzono w oparciu o analizę MAIC (*AOTMiT 121/2022*).
- Odnaleziono 2 badania bez randomizacji: jedno z nich było eksperymentalną próbą fazy 1b, oceniającą alternatywne dawkowanie karfilzomibu w schemacie KdD (70 mg/m^2), natomiast drugie było prospektywnym badaniem obserwacyjnym, w którym oceniano wpływ uwzględnienia w schemacie leczenia daratumumabu w kontekście zmniejszenia kardiotoksyczności karfilzomibu

– w praktyce, jedynie to badanie można było uznać za prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w związku z czym ocena skuteczności schematu KdD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej była ograniczona.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Badanie *CANDOR* prowadzono bez zaślepienia, co mogło stanowić potencjalne organicznie i skutkować częstszą rezygnacją z leczenia w grupie kontrolnej – niemniej jednak, odsetki pacjentów rezygnujących z leczenia przed progresją choroby były podobne w obu grupach (KdD 15 [4,8%] vs Kd 10 [6,5%]), więc ograniczenie wynikające z braku zaślepienia nie powinno istotnie ograniczać wiarygodności porównania; ponadto ocena odpowiedzi na leczenie oraz progresja choroby były wykonywane przez zaślepioną niezależną komisję rewizyjną (IRC, z ang. *blinded Independent Review Committee*), a analiza OS należy do obiektywnych punktów końcowych;
- Niezakończony okres obserwacji w badaniu *CANDOR* (17 miesięcy w głównej publikacji oraz 28 miesięcy w uaktualnionej analizie) nie pozwala w tym momencie na wiarygodne porównanie przeżycia całkowitego pacjentów (nie uzyskano median przeżycia w żadnej z ocenianych grup) i konieczne jest prowadzenie dalszej obserwacji;
- Ograniczeniem badania *CANDOR* była mała liczebność niektórych podgrup (np. pacjentów ≥75 lat), co ograniczało możliwość przeprowadzenia dodatkowej oceny w obrębie takich podgrup, zwraca uwagę również stosunkowo duży odsetek chorych z nieokreślonym ryzykiem cytogenetycznym (około 50%), co również ograniczało możliwość oceny w podgrupach chorych ze standardowym lub wysokim ryzykiem;
- W badaniu *CANDOR* karfilzomib w schemacie KdD z deksametazonem i daratumumabem był podawany w dawce 56 mg/m^2 pc. (dawka docelowa) 2 razy w tygodniu (schemat KdD56: 20/56 mg/m^2 pc. 2× tydz.) i jest to postepowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Kyprolis (*ChPL Kyprolis 2022*). Oprócz dawkowania 2 razy w tygodniu, FDA dopuszcza również podawanie karfilzomibu raz w tygodniu w docelowej dawce 70 mg/m^2 pc. (w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem) – schemat KdD70: 20/70 mg/m^2 pc. 1× tydz. (*FDA 2020*). Podobny, alternatywny schemat podawania karfilzomibu jest już obecny w aktualnym programie lekowym w przypadku schematu Kd oraz występuje w proponowanym programie lekowym (KdD70). Odnaleziono skorygowane porównanie pośrednie IPTW (*Leleu 2021*) w którym na podstawie wyników badania *CANDOR* i *EQUULEUS* potwierdzono podobną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo obu schematów dawkowania karfilzomibu;

- Głównymi ograniczeniami badania *EQUULEUS* (*Chari 2019*) była stosunkowo mała liczba ocenianych pacjentów (85 ogółem), brak grupy kontrolnej oraz krótki okres obserwacji (mediana 16,6 miesięcy) – ponadto, badanie nie było prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- Ograniczeniem badania *Terpos 2021* był brak randomizacji, mała liczba pacjentów w ocenianych grupach (14 vs 11, DKd vs Kd) oraz specyfika ocenianych punktów końcowych – oceniano jedynie wpływ dodania daratumumabu do schematu Kd na kardiotoksyczność karfilzomibu; z uwagi na brak eksperymentalnego charakteru, badanie można było uznać za reprezentujące warunki rzeczywistej praktyki klinicznej.

16 Wnioski końcowe

Szpiczak plazmocytowy wciąż pozostaje u większości chorych nowotworem nieuleczalnym, a odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów mogą być nowe skojarzania innowacyjnych leków, dzięki którym można uzyskać silne i trwałe odpowiedzi na leczenie. Jednym z takich skojarzeń jest schemat KdD, obejmujące połączenie inhibitora proteasomów z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38.

Schemat KdD w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego istotnie zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu do schematu Kd w dużym, wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją bezpośrednio porównującym te schematy. Terapia KdD wiązała się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a istnieją nawet obserwacje świadczące o zmniejszeniu kardiotoksyczności karfilzomibu po wprowadzeniu do schematu daratumumabu. Analizy pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC pozwoliły na porównanie schematu KdD ze schematami DVd oraz PVd, w obu przypadkach zastosowanie schematu KdD wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu pacjenta. Dostępne obecnie wyniki nie pozwalają jednak na wiarygodną końcową ocenę przeżycia całkowitego, z uwagi na wciąż niedojrzałe wyniki dla KdD (brak osiągniętych median przeżycia).

Wprowadzenie wnioskowanego schematu do programu leczenia umożliwi dostęp do skutecznej terapii dla chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. Pozwoli to wydłużyć czas przeżycia bez progresji tych pacjentów, odsuwając w czasie konieczność stosowania leczenia paliatywnego po wyczerpaniu już wszystkich poprzednich opcji terapeutycznych.

17 Załączniki

17.1 Schematy dawkowania karfilzomibu w schemacie KdD

Karfilzomib (K) w schemacie KdD z deksametazonem (d) i daratumumabem (D) może być podawany w dawce 56 mg/m^2 pc. (dawka docelowa) 2 razy w tygodniu (schemat KdD56: 20/56 mg/m^2 pc. 2× tydz.) i jest to postepowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Kyprolis (*ChPL Kyprolis 2022*). Oprócz dawkowania 2 razy w tygodniu, FDA dopuszcza również podawanie karfilzomibu raz w tygodniu w docelowej dawce 70 mg/m^2 pc. (w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem) – schemat KdD70: 20/70 mg/m^2 pc. 1× tydz. (*FDA 2020*). Podobny, alternatywny schemat podawania karfilzomibu jest już obecny w aktualnym programie lekowym w przypadku schematu Kd oraz występuje w proponowanym programie lekowym (KdD70).

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowo dawkowanie obydwu schematów.

Tabela 89. Schemat KdD56 (dawkowanie zalecane w *ChPL Kyprolis 2022* i *FDA 2020*) i KdD70 (dawkowanie dopuszczane przez *FDA 2020*).

Schemat KdD5		Tydzień 1			Tydzień 2			Tydzień 3			Tydzień 4		
		D1	D2	D3-7	D8	D9	D10-14	D15	D16	D17-21	D22	D23	D24-28
Schemat KdD56													
Kyprolis 56													
IV [mg/m^2 pc.]	C1	20	20	–	56	56	–	56	56	–	–	–	–
	C: kolejne	56	56	–	56	56	–	56	56	–	–	–	–
Daratumumab													
IV [mg/kg mc.]	C1	8	8	–	16	–	–	16	–	–	16	–	–
	C2	16	–	–	16	–	–	16	–	–	16	–	–
	C3-6	16	–	–	–	–	–	16	–	–	–	–	–
	C≥7	16	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
sc [mg]	C1-2	1800	–	–	1800	–	–	1800	–	–	1800	–	–
	C3-6	1800	–	–	–	–	–	1800	–	–	–	–	–
	C≥7	1800	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Deksametazon													
p.o. [mg]	C: wszystkie	20	20	–	20	20	–	20	20	–	40	–	–
Schemat KdD570													
Kyprolis 70													
	C1	20	–	–	70	–	–	70	–	–	–	–	–

Schemat KdD5		Tydzień 1			Tydzień 2			Tydzień 3			Tydzień 4		
		D1	D2	D3-7	D8	D9	D10-14	D15	D16	D17-21	D22	D23	D24-28
IV [mg/m² pc.]	C: kolejne	70	–	–	70	–	–	70	–	–	–	–	–
Daratumumab													
IV [mg/kg mc.]	C1	8	8	–	16	–	–	16	–	–	16	–	–
	C2	16	–	–	16	–	–	16	–	–	16	–	–
	C3-6	16	–	–	–	–	–	16	–	–	–	–	–
	C≥7	16	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Deksametazon													
p.o. [mg]	C1-2	20	20	–	20	20	–	20	20	–	40	–	–
	C3-6	20	20	–	40	–	–	20	20	–	40	–	–
	C≥7	20	20	–	40	–	–	40	–	–	40	–	–

C – cykl; IV – dożylnie; mc. – masa ciała; pc. – powierzchnia ciała; p.o. – doustnie; Q4w – co 4 tygodnie; sc – podskórnie; T – tydzień.

Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (KdD) – schemat KdD56: 20/56 mg/m² pc. 2× tydz. – dawkowanie zalecane w *ChPL Kyprolis 2022* i *FDA 2020*.

W przypadku użycia w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem **Kyprolis (karfilzomib)** jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.

Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² pc. (dawka maksymalna wynosi 44 mg) w 1. i 2. dniu cyku 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m² pc. (dawka maksymalna 123 mg) w 8. dniu cyklu 1.

Leczenie można kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15. I 16. dniu oraz doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 40 mg w 22. dniu każdego cyklu leczenia trwającego 28 dni. W przypadku pacjentów w wieku > 75 lat po pierwszym tygodniu deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg raz na tydzień. Deksametazon należy podać w okresie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis.

Daratumumab może być podawany dożylnie lub podskórnie.

Dożylnie daratumumab jest podawany w dawce wynoszącej 16 mg/kg rzeczywistej masy ciała w postaci dawki dzielonej 8 mg/kg mc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. Następnie daratumumab jest podawany w dawce 16 mg/kg mc. raz na tydzień w 8., 15., i 22. dniu cyklu 1. oraz w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu 2., później co 2 tygodnie przez 4 cykle (cykle od 3. do 6.), a następnie co 4 tygodnie przez pozostałe cykle lub do czasu wystąpienia progresji choroby.

Alternatywnie, daratumumab może być podawany podskórnie w dawce 1800 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu 1. oraz w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu 2., później co 2 tygodnie przez 4 cykle (cykle od 3. do 6.), a następnie co 4 tygodnie przez pozostałe cykle lub do czasu wystąpienia progresji choroby.

Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) – schemat KdD70: 20/70 mg/m^2 pc. 1× tydz. – dawkowanie zalecane przez FDA (*FDA 2020*).

Kyprolis (karfilzomib) jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i następnie każdego 15. dnia każdego 28-dniowego cyklu w skojarzeniu z daratumumabem podawanym dożylnie i deksametazonem do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Rekomendowana dawka początkowa **karfilzomibu** wynosi 20 mg/m^2 pc. w 1. dniu cyku 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 70 mg/m^2 pc. w 8. dniu cyklu 1 i kolejnych cyklach. **Deksametazon** podaje się 3 minut do 4 godzin przed karfilzomibem i 1 do 3 godzin przed dożylnym daratumumabem.

17.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

17.2.1 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 90. 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?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/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/prawdopodobnie nie/nie/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/prawdopodobnie nie/nie/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/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.) 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie 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/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.1b[&]. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie 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?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie 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/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie 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/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie 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?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie 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/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie 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/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie 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/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie 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/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(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/prawdopodobnie nie/nie/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/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
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 odślepieniem danych do analizy?	tak/prawdopodobnie tak/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/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/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 91. 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 92. 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.**	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
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

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące		Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
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 wysokie		Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

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

Tabela 93. 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	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	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		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	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

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

Tabela 94. 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

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
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 95. 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 96. 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.

17.2.2 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 97. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć, gdy:
• 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.

17.2.3 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 98. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
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 konsekutywny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

17.2.4 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 99. 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 100. 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
- rożne odsetki w obu grupach lub brak opisu

17.2.5 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 poddawanymi 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),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- 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 nie włączanie 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 101. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? *Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?*	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? *Did the report of the review contain an explicit statement that the review mehods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?*	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, *guide*), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla *partial yes* 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? *Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?*	–	W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenie zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? *Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?*	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania	Zawiera składowe z *partial yes* oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
		w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	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? *Did the review authors perform study selection in duplicate?*	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność (≥ 80%‡), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? *Did the review authors perform data extraction in duplicate?*	–	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 ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? *Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?*	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? *Did the review authors describe the included studies in adequate detail?*	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (*studies design*)	Opisano wszystkie dla *partial yes* oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (*study's setting*) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? *Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?*	**RCTs**	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (*unconcealed allocation*) 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 *partial yes* oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (*selection bias*)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? *Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?*	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? *If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?*	**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	
		–	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? *If meta-analysis was performer did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?*	–	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)

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? *Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?*	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu? *Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?*	–	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? *If they performer quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigetion of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?*	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (*publication bias*) 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? *Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?*	–	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 ≥ 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 przepisanego leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone 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.

17.2.6 EORTC-QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia (*Global health status*/QoL), domenę oceniającą funkcjonalność (fizyczność, rola społeczna, emocje, poznanie i funkcjonowanie społeczne), domenę oceniającą objawy (zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszności, bezsenność, zmniejszenie apetytu, zaparcia, biegunka, problemy finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków). Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i role społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostanie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo. Wynik oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (*Global health status*/QoL) przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Wynik domeny oceniającej funkcjonalność przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie. Wynik domeny oceniającej objawy również przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów.

Wyższy wynik kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz podskali oceniającej funkcjonalność, natomiast w przypadku podskali objawów wyższy wynik oznaczał pogorszenie jakości życia (*Dancey 2004*).

17.3 Ocena badania *CANDOR* przy użyciu narzędzia RoB2

Tabela 102. Ocena badania *CANDOR* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	CANDOR	
Oceniane porównanie	KdD vs Kd	
Oceniany punkt końcowy	PFS	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
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	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Do randomizacji użyto metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na stadium wg ISS, wcześniejszą ekspozycję na inhibitor proteasomu, liczbę wcześniejszych linii terapii, wcześniejszą terapię przeciwciałem CD38
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 odpowiedzi głosowych/sieciowych (IxRS)
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 podawanych interwencji
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 podawanych interwencji
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	4 (1,3%) i 1 (0,6%) osób odpowiednio w grupach KdD i Kd nie otrzymało przydzielonego leczenia, większość pacjentów zakończyła leczenie z powodu wystąpienia PD (30,4% i 45,5%) lub AEs (21,5% i 18,8%), odpowiednio 9,0% i 7,1% chorych zakończyło leczenie w wyniku swojej decyzji, a 10,6% i 9,1% z innych przyczyn (nie podano przyczyn)
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 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		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	analiza punktu końcowego w populacji ITT; niewielka utrata pacjentów z obserwacji (lost to follow-up): 3 (1,0%) w grupie KdD i 2 (1,3%) w grupie Kd
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	metoda pomiaru punktu końcowego wg kryteriów ujednoliconych kryteriów oceny międzynarodowej grupy roboczej ds. szpiczaka (IMWG-URC)
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	jednakowa metoda pomiaru punktu końcowego dla obu grup
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	ocena punktu końcowego była wykonywana w centralnym laboratorium, przez zaślepioną niezależną komisję rewizyjną (IRC, z ang. blinded Independent Review Committee), według kryteriów IMWG-URC
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
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 103. Ocena badania *CANDOR* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: odpowiedź na leczenie.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		CANDOR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniane porównanie	KdD vs Kd	
Oceniany punkt końcowy	ORR	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
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	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Do randomizacji użyto metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na stadium wg ISS, wcześniejszą ekspozycję na inhibitor proteasomu, liczbę wcześniejszych linii terapii, wcześniejszą terapię przeciwciałem CD38
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 odpowiedzi głosowych/sieciowych (IxRS)
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 podawanych interwencji
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 podawanych interwencji
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	4 (1,3%) i 1 (0,6%) osób odpowiednio w grupach KdD i Kd nie otrzymało przydzielonego leczenia, większość pacjentów zakończyła leczenie z powodu wystąpienia PD (30,4% i 45,5%) lub AEs (21,5% i 18,8%), odpowiednio 9,0% i 7,1% chorych zakończyło leczenie w wyniku swojej decyzji, a 10,6% i 9,1% z innych przyczyn (nie podano przyczyn)
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 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	analiza punktu końcowego w populacji ITT; niewielka utrata pacjentów z obserwacji (lost to follow-up): 3 (1,0%) w grupie KdD i 2 (1,3%) w grupie Kd
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

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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	metoda pomiaru punktu końcowego wg kryteriów ujednoliconych kryteriów oceny międzynarodowej grupy roboczej ds. szpiczaka (IMWG-URC)
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	jednakowa metoda pomiaru punktu końcowego dla obu grup
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	ocena punktu końcowego była wykonywana w centralnym laboratorium, przez zaślepioną niezależną komisję rewizyjną (IRC, z ang. blinded Independent Review Committee), według kryteriów IMWG-URC
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
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 104. Ocena badania *CANDOR* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie całkowite.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	CANDOR	
Oceniane porównanie	KdD vs Kd	
Oceniany punkt końcowy	OS	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
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	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Do randomizacji użyto metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na stadium wg ISS, wcześniejszą ekspozycję na inhibitor proteasomu, liczbę wcześniejszych linii terapii, wcześniejszą terapię przeciwciałem CD38
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 odpowiedzi głosowych/sieciowych (IxRS)
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 podawanych interwencji
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 podawanych interwencji
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	4 (1,3%) i 1 (0,6%) osób odpowiednio w grupach KdD i Kd nie otrzymało przydzielonego leczenia, większość pacjentów zakończyła leczenie z powodu wystąpienia PD (30,4% i 45,5%) lub AEs (21,5% i 18,8%), odpowiednio 9,0% i 7,1% chorych zakończyło leczenie w wyniku swojej decyzji, a 10,6% i 9,1% z innych przyczyn (nie podano przyczyn)
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 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	analiza punktu końcowego w populacji ITT; niewielka utrata pacjentów z obserwacji (lost to follow-up): 3 (1,0%) w grupie KdD i 2 (1,3%) w grupie Kd
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

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	ocena punktu końcowego była wykonywana w centralnym laboratorium, przez zaślepioną niezależną komisję rewizyjną (IRC, z ang. blinded Independent Review Committee), według kryteriów IMWG-URC
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
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 105. Ocena badania *CANDOR* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: bezpieczeństwo.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		CANDOR
Oceniane porównanie		KdD vs Kd
Oceniany punkt końcowy		Bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		0
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
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Do randomizacji użyto metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na stadium wg ISS, wcześniejszą ekspozycję na inhibitor proteasomu, liczbę wcześniejszych linii terapii, wcześniejszą terapię przeciwciałem CD38
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 odpowiedzi głosowych/sieciowych (IxRS)

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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 podawanych interwencji
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 podawanych interwencji
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	4 (1,3%) i 1 (0,6%) osób odpowiednio w grupach KdD i Kd nie otrzymało przydzielonego leczenia, większość pacjentów zakończyła leczenie z powodu wystąpienia PD (30,4% i 45,5%) lub AEs (21,5% i 18,8%), odpowiednio 9,0% i 7,1% chorych zakończyło leczenie w wyniku swojej decyzji, a 10,6% i 9,1% z innych przyczyn (nie podano przyczyn)
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 308 (98,7%) i 153 (99,3%) pacjentów z grup KdD i Kd
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	niewielka utrata pacjentów z obserwacji (lost to follow-up): 3 (1,0%) w grupie KdD i 2 (1,3%) w grupie Kd
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
Wybór prezentowanych wyników		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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		

Tabela 106. Ocena badania *CANDOR* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: bezpieczeństwo.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	CANDOR	
Oceniane porównanie	KdD vs Kd	
Oceniany punkt końcowy	Jakość życia	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
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	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Do randomizacji użyto metody blokowej ze stratyfikacją ze względu na stadium wg ISS, wcześniejszą ekspozycję na inhibitor proteasomu, liczbę wcześniejszych linii terapii, wcześniejszą terapię przeciwciałem CD38
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 odpowiedzi głosowych/sieciowych (IxRS)
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 podawanych interwencji
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 podawanych interwencji
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	4 (1,3%) i 1 (0,6%) osób odpowiednio w grupach KdD i Kd nie otrzymało przydzielonego leczenia, większość pacjentów zakończyła leczenie z powodu wystąpienia PD (30,4% i 45,5%) lub AEs

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		(21,5% i 18,8%), odpowiednio 9,0% i 7,1% chorych zakończyło leczenie w wyniku swojej decyzji, a 10,6% i 9,1% z innych przyczyn (nie podano przyczyn)
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 mITT2, uwzględniającą odpowiednio 281 (90,1%) i 128 (83,1%) pacjentów z grup KdD i Kd
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	niewielka utrata pacjentów z obserwacji (lost to follow-up): 3 (1,0%) w grupie KdD i 2 (1,3%) w grupie Kd
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 stosowany kwestionariusz EORTC QLQ-C30 – oceniano wynik wskaźnika ogólnej jakości życia GHS/QoL
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
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

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	Ogółem	
	Wysokie	

17.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 107. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

Arnall 2022	*Botta 2021*	*Mohyuddin 2021*
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]		
SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o protokole przeglądu.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o protokole przeglądu.
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]		
NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	**NIE SPEŁNIONO** Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	**NIE SPEŁNIONO** Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano tylko jedną bazę danych: PubMed (od 1996 r. do października 2022 r.). Dodatkowo przeszukiwano abstrakty z konferencji: *American Society of Clinical Oncology*, *American Society of Hematology*, *European Society of Medical Oncology*. Podano słowa kluczowe. Nie podano szczegółowych kwerend. Wyszukiwano tylko publikacje w języku angielskim.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o przeszukanych bazach danych. Nie podano słów kluczowych.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukane bazy danych: MEDLINE/PubMed, Embase, *Cochrane Registry of Controlled Trials* (od 1 stycznia 2005 r. do 30 grudnia 2019 r.). Podano słowa kluczowe. Podano szczegółowo kwerendy. Nie zastosowano restrykcji językowych.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących selekcję publikacji.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących selekcję publikacji.	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy; w przypadku kwestii spornych przeprowadzano dyskusję grupową.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących ekstrakcję danych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących ekstrakcję danych.	**SPEŁNIONO** Ekstrakcja danych wykonana przez jednego analityka i zweryfikowana przez drugiego.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]		
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]		
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	**NIE SPEŁNIONO**	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO**

Arnall 2022	*Botta 2021*	*Mohyuddin 2021*
Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę.	Nie opisano badań według składowych PICOS.	Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. *Confounding Bias*) oraz doborem próby [pyt. 9]		
NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przeprowadzono oceny RoB.	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		
NIE SPEŁNIONO	**NIE SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
NIE SPEŁNIONO Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.	**NIE SPEŁNIONO** Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.	**NIE SPEŁNIONO** Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]		
NIE SPEŁNIONO	**NIE SPEŁNIONO**	**NIE SPEŁNIONO** Ocena RoB nie była możliwa ze względu na małą liczbę badań.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
NIE SPEŁNIONO Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności występujących między badaniami.	**NIE SPEŁNIONO** Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności występujących między badaniami.	**NIE SPEŁNIONO** Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności występujących między badaniami.
Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
NIE SPEŁNIONO	**NIE SPEŁNIONO**	**NIE SPEŁNIONO**
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Nie podano informacji o źródle finansowania.	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Nie podano informacji o źródle finansowania.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**

17.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Chari 2019	*EQUULEUS*, NCT01998971	Chari A, Martinez-Lopez J, Mateos MV, Bladé J, Benboubker L, Oriol A, Arnulf B, Rodriguez-Otero P, Pineiro L, Jakubowiak A, de Boer C, Wang J, Clemens PL, Ukropec J, Schecter J, Lonial S, Moreau . Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2019; 134(5):421-431
Dimopoulos 2020	*CANDOR*, NCT03158688	Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Yang H, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, Usmani S. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2020; 396(10245):186-197
Dubey 2020	–	Dubey AP, Khatri S, Maggo S, Singh N, Sharma . Daratumumab plus carfilzomib: An optimistic approach in relapsed/refractory multiple myeloma. Indian J Med Paediatr Oncol 2020; 41(6):846-849
Landgren 2022	*CANDOR*, NCT03158688	Landgren O, Weisel K, Rosinol L, Touzeau C, Turgut M, Hajek R, Mollee P, Kim JS, Shu N, Hu X, Li C, Usmani S. Subgroup analysis based on cytogenetic risk in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the CANDOR study. Br J Haematol 2022; 198(6):988-993
Leleu 2021	*CANDOR*, NCT03158688, *EQUULEUS*, NCT01998971	Leleu X, Beksac M, Chou T, Dimopoulos M, Yoon SS, 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/m(2)), 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
Quach 2021	*CANDOR*, NCT03158688	Quach H, Nooka A, Samoylova O, Venner CP, Kim K, Facon T, Spencer A, Usmani SZ, Grosicki S, Suzuki K, Delimpasi S, Weisel K, Obreja M, Zahlten-Kumeli A, Mateos M. Carfilzomib, dexamethasone and daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma: results of the phase III study CANDOR by prior lines of therapy. Br J Haematol 2021; 194(4):784-788
Siegel 2021	*CANDOR*, NCT03158688	Siegel D, Weisel K, Zahlten-Kumeli A, Medhekar R, Ding B, Leleu . Health-related quality of life outcomes from the CANDOR study in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2021; 62(12):3002-3010
Terpos 2021	–	Terpos E, Stamatelopoulos K, Makris N, Georgiopoulos G, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Laina A, Eleutherakis-Papaiakovou E, Fotiou D, Kanellias N, Malandrakis P, Delialis D, Andreadou I, Kastritis E, Dimopoulos M. Daratumumab May Attenuate Cardiac Dysfunction Related to Carfilzomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Prospective Study. Cancers (Basel) 2021; 13(20)
Usmani 2022	*CANDOR*, NCT03158688	Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Gavriatopoulou M, Oriol A, Rabin N, Nooka A, Qi M, Beksac M, Jakubowiak A, Ding B, Zahlten-Kumeli A, Yusuf A, Dimopoulos . Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2022; 23(1):65-76

17.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Ailawadhi S, Sexton R, Lentzsch S, Abidi MH, Voorhees PM, Cohen AD, Rohren EM, Heitner S, Kelly K, Mackler NJ, Baer DM, Hoering A, Durie B, Orlowski RZ. Low-dose versus High-dose Carfilzomib with Dexamethasone (S1304) in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. Clin Cancer Res 2020; 26(15):3969-3978	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją S1304, w którym porównano karfilzomib w dawce 27 mg/m2 oraz 56 mg/m2 w skojarzeniu z deksametazonem, u chorych z rrMM otrzymujących wcześniej do 6 cykli innego leczenia; niska dawka karfilzomibu (27 mg) nie była oceniana w niniejszym raporcie, nie stanowiła też elementu pośredniego umożliwiającego przeprowadzenie porównania pośredniego
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 P. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. Blood 2016; 128(9):1174-1180	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ASPIRE*, w którym oceniano porównanie schematów KRd oraz Rd; komparator obecny w badaniu nie umożliwiał utworzenia sieci porównania pośredniego dla porównania KdD vs KRd
Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, Wolf JL, Mahindra A, Chari A, Sullivan DM, Nardelli LA, Lau K, Alsina M, Jagannath S. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. Blood 2016; 127(21):2561-2568	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją porównujące schematy Pd (pomalidomid/deksametazon) oraz Pcd (pomalidomid/cyklofosfamid/deksametazon) w populacji pacjentów z rrMM otrzymujących >2 linii wcześniejszego leczenia; schemat Pcd nie był komparatorem uwzględnianym w niniejszej analizie, nie stanowił również elementu pośredniego pozwalającego na przeprowadzenie porównania pośredniego, w związku z czym badanie wykluczono z analizy
Bringhen S, Pour L, Vorobyev V, Vural F, Warzocha K, Benboubker L, Koh Y, Maisnar V, Karlin L, Pavic M, Campana F, Le Guennec S, Menas F, van de Velde H, Richardson PG. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: ICARIA-MM subgroup analysis. Leuk Res 2021; 104:106576	Nieodpowiedni komparator - badanie RCT ICARIA-MM, w którym porównano schematy IPd (isatuksymab/pomalidomid/deksametazon) vs Pd (pomalidomid/deksametazon) w populacji chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim; schemat IPd nie stanowił komparatora w niniejszej analizie, nie można go było również wykorzystać w porównaniu pośrednim jako łącznika z interwencją Pd, więc ostatecznie badanie wykluczono z analizy
Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosiñol L, Suvorov A, Gaidano G, Pika T, Weisel K, Goranova-Marinova V, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Aggarwal S, Hájek R. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. Leukemia 2017; 31(6):1368-1374	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ENDEAVOR*, w którym oceniano porównanie schematów Kd oraz Vd; porównanie to umożliwiało domknięcie sieci porównania KdD z DVd oraz PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon S-S, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. New Engl J Med 2016; 375(14):1319-1331	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *POLLUX*, w którym oceniano porównanie schematów DRd oraz Rd; komparator obecny w badaniu nie umożliwiał utworzenia sieci porównania pośredniego dla porównania KdD vs DRd
Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Ahmadi T, Qin X, Garvin Mayo W, Gai X, Carey J, Carson R, Moreau P. Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. J Clin Oncol 2023:JCO2200940	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *POLLUX*, w którym oceniano porównanie schematów DRd oraz Rd; komparator obecny w badaniu nie umożliwiał utworzenia sieci porównania pośredniego dla porównania KdD vs DRd
Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, Kaufman JL, Sutherland HJ, Lalancette M, Magen H, Iida S, Kim JS, Prince HM, Cochrane T, Oriol A, Bahlis NJ, Chari A, O'Rourke L, Wu K, Schecter JM, Casneuf T, Chiu C, Soong D, Sasser AK, Khokhar NZ, Avet-Loiseau H, Usmani SZ. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. Haematologica 2018; 103(12):2088-2096	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *POLLUX*, w którym oceniano porównanie schematów DRd oraz Rd; komparator obecny w badaniu nie umożliwiał utworzenia sieci porównania pośredniego dla porównania KdD vs DRd
Dimopoulos M, Siegel D, White DJ, Boccia R, Iskander KS, Yang Z, Kimball AS, Mezzi K, Ludwig H, Niesvizky R. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR. Blood 2019; 133(2):147-155	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ENDEAVOR*, w którym oceniano porównanie schematów Kd oraz Vd; porównanie to umożliwiało domknięcie sieci porównania KdD z DVd oraz PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla

	porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, Mateos MV, Obreja M, Blaedel J, Moreau P. 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	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania ASPIRE, w której oceniano wyniki po planowanym okresie leczenia pacjentów (analiza ustalona na 18 miesięcy po randomizacji) - taka specyficzna analiza nie była przedmiotem oceny w niniejszym raporcie, a wyniki pozostałych publikacji opisujących badanie ASPIRE są dostępne dla dłuższych okresów obserwacji
Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson LD Jr, White D, San-Miguel J, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Casal E, Srinivasan S, Yu X, Nguyen TV, Biyukov T, Peluso T, Richardson P. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse. Leukemia 2021; 35(6):1722-1731	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *OPTIMISMM*, w którym oceniano porównanie schematów PVd oraz Vd; porównanie to umożliwiało utworzenie sieci porównania KdD z PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K, Raab MS, Richardson PG, Popa McKiver M, Jou YM, Shelat SG, Robbins M, Rafferty B, San-Miguel J. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2018; 379(19):1811-1822	Nieodpowiedni komparator - badanie *ELOQUENT-3*, próba z randomizacją w której porównano schematy EPd (elotuzumab/pomalidomid/deksametazon) oraz Pd (pomalidomid/deksametazon) - pomimo iż oba schematy stanowiły komparator dla ocenianego w niniejszej analizie schematu KdD, z uwagi na brak komparatora pozwalającego przyłączyć badanie do sieci porównania pośredniego zostało ono wykluczone z dalszej analizy
Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K, Raab MS, Richardson PG, Popa McKiver M, Jou YM, Yao D, Das P, San-Miguel J. Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. J Clin Oncol 2023; 41(3):568-578	Nieodpowiedni komparator - badanie *ELOQUENT-3*, próba z randomizacją, w której porównano schematy EPd (elotuzumab/pomalidomid/deksametazon) oraz Pd (pomalidomid/deksametazon) - pomimo iż oba schematy stanowiły komparator dla ocenianego w niniejszej analizie schematu KdD, z uwagi na brak komparatora pozwalającego przyłączyć badanie do sieci porównania pośredniego zostało ono wykluczone z dalszej analizy
Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, Orlowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hajek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, Kimball AS, Moreau P. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18(10):1327-1337	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ENDEAVOR*, w którym oceniano porównanie schematów Kd oraz Vd; porównanie to umożliwiało domknięcie sieci porównania KdD z DVd oraz PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, Richardson PG, Liberati AM, Harrison SJ, Miles Prince H, Ocio EM, Assadourian S, Campana F, Malinge L, Sémiond D, van de Velde H, Yong K. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. Leukemia 2021; 35(2):562-572	Nieodpowiedni komparator - badanie RCT *ICARIA-MM*, w którym porównano schematy IPd (isatuksymab/pomalidomid/deksametazon) vs Pd (pomalidomid/deksametazon) w populacji chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim; schemat IPd nie stanowił komparatora w niniejszej analizie, nie można go było również wykorzystać w porównaniu pośrednim jako łącznika z interwencją Pd, więc ostatecznie badanie wykluczono z analizy
Dimopoulos MA, Moreau P, Iida S, Huang SY, Takezako N, Chng WJ, Zahlten-Kumeli A, Sersch MA, Li J, Huang M, Lee JH. Outcomes for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. Trials. Int J Hematol 2019; 110(4):466-473	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii KdD vs Vd w populacji azjatyckich pacjentów uczestniczących w badaniach *ENDEAVOR* oraz A.R.R.O.W (pacjenci tacy byli uwzględniani w ogólnej populacji tych badań, a osobna analiza wśród azjatyckich pacjentów nie była przedmiotem niniejszego opracowania)
Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosiñol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C, Rimashevskaya E, Pika T, Gaidano G, Weisel K, Goranova-Marinova V, Schwarer A, Minuk L, Masszi T, Karamanesht I, Offidani M, Hungria V, Spencer A, Orlowski RZ, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Chng WJ. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016; 17(1):27-38	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ENDEAVOR*, w którym oceniano porównanie schematów Kd oraz Vd; porównanie to umożliwiało domknięcie sieci porównania KdD z DVd oraz PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Dimopoulos MA, Schjesvold F, Doronin V, Vinogradova O, Quach H, Leleu X, Montes YG, Ramasamy K, Pompa A, Levin MD, Lee C, Mellqvist UH, Fenk R, Demarquette H, Sati H, Vorog A, Labotka R, Du J, Darif M, Kumar S. Oral ixazomib-dexamethasone vs oral pomalidomide-dexamethasone for lenalidomide-refractory, proteasome inhibitor-exposed multiple myeloma: a randomized Phase 2 trial. Blood Cancer J 2022; 12(1):9	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją, w którym porównano schematy Id (iksazomib/deksametazon) oraz Pd (pomalidomid/deksametazon) w populacji pacjentów z rrMM nie odpowiadających na leczenie lenalidomidem; schemat Id nie był uwzględniany w niniejszej ocenie jako komparator, nie mógł być również wykorzystany w celu stworzenia sieci porównania pośredniego, w związku z czym badanie wykluczono z analizy

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 P. 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	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania *ASPIRE*, w której prowadzono ocenę w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem wieku (<70 lat vs 70 lub więcej); podgrupy takie nie były rozpatrywane w niniejszej analizie
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 A. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. Blood Cancer J 2017; 7(4):e554	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ASPIRE, w której prowadzono ocenę w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem liczby linii wcześniejszego leczenia; podgrupy takie nie były rozpatrywane w niniejszej analizie
Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P, Baldini L, Symeonidis A, Bila J, Oriol A, Mateos MV, Einsele H, Orfanidis I, Ahmadi T, Ukropec J, Kampfenkel T, Schecter JM, Qiu Y, Amin H, Vermeulen J, Carson R, Sonneveld P. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22(6):801-812	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją APOLLO, w którym porównano schematy DPd (daratumumab/pomalidomid/deksametazon) i Pd (pomalidomid/deksametazon) w populacji chorych z rrMM otrzymujących wcześniej przynajmniej 1 linię leczenia; z uwagi na fakt, że schemat DPd nie był komparatorem uwzględnianym w niniejszej analizie oraz nie umożliwiał stworzenia sieci porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami, badanie ostatecznie wykluczono z analizy
Dubey AP, Khatri S, Maggo S, Singh N, Sharma D. Daratumumab plus carfilzomib: An optimistic approach in relapsed/refractory multiple myeloma. Indian J Med Paediatr Oncol 2020; 41(6):846-849	Nieodpowiednia populacja - do badania włączano pacjentów otrzymujących wcześniej przynajmniej jedną linię terapii, nie wprowadzono jednak ograniczenia na maksymalną dozwoloną liczbę wcześniejszych linii leczenia - mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wyniosła 3 (zakres: 2-5), a w badaniu spośród 19 włączonych pacjentów u 7 (37%) mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wyniosła ≥4, a 15 pacjentów (80%) otrzymało wcześniej ≥3 linie terapii (wnioskowany program lekowy dopuszcza maksymalnie 3 wcześniejsze linie leczenia)
Facon T, Moreau P, Martin TG, Spicka I, Oriol A, Koh Y, Lim A, Mikala G, Rosiñol L, Yağci M, Cavo M, Yong K, Risse ML, Asset G, Schwab S, Martinez G. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. Hematol Oncol 2022; 40(5):1020-1029	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *IKEMA*, w którym porównano schemat IKd (isatuksymab/karfilzomib/deksametazon) ze schematem Kd (karfilzomib/deksametazon) w populacji chorych z rrMM otrzymujących wcześniej 1-3 linii leczenia; z uwagi na fakt, że schemat IKd nie był komparatorem w niniejszej analizie i nie można go było również wykorzystać do stworzenia sieci porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami, badanie wykluczono z analizy
Fu W, Li W, Hu J, An G, Wang Y, Fu C, Chen L, Jin J, Cen X, Ge Z, Cai Z, Niu T, Qi M, Gai X, Li Q, Liu W, Liu W, Yang X, Chen X, Lu J. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Analysis of LEPUS. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2023; 23(1):e51-e58	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *LEPUS*, w którym oceniano porównanie schematów DVd oraz Vd; porównanie to umożliwiało utworzenie sieci porównania KdD z PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, Chng WJ, Joshua D, Weisel K, Spencer A, Orlowski RZ, Feng S, Iskander KS, Dimopoulos MA. Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. Leuk Lymphoma 2018; 59(6):1364-1374	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ENDEAVOR*, w którym oceniano porównanie schematów Kd oraz Vd; porównanie to umożliwiało domknięcie sieci porównania KdD z DVd oraz PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Hari P, Mateos MV, Abonour R, Knop S, Bensinger W, Ludwig H, Song K, Hajek R, Moreau P, Siegel DS, et al. 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.	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ENDEAVOR*, w którym oceniano porównanie schematów Kd oraz Vd; porównanie to umożliwiało domknięcie sieci porównania KdD z DVd oraz PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Hungria V, Beksac M, Weisel KC, Nooka AK, Masszi T, Spicka I, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Qin X, Fastenau J, Spencer A, Sonneveld P, Garvin W, Renaud T, Gries KS. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. Br J Haematol 2021; 193(3):561-569	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania CASTOR, w którym oceniano porównanie schematów DVd oraz Vd; porównanie to umożliwiało utworzenie sieci porównania KdD z PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Kim K, Min CK, Koh Y, Ishizawa K, Kim SH, Ito S, Tanaka J, Uchiyama M, Kawano Y, Kim JS, Moreau P, Martin T, Dong Y, Risse ML, Suzuki K.	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *IKEMA*, w którym porównano schemat IKd

Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in East Asian patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. Int J Hematol 2022; 116(4):553-562	(isatuksymab/karfilzomib/deksametazon) ze schematem Kd (karfilzomib/deksametazon) w populacji chorych z rrMM otrzymujących wcześniej 1-3 linii leczenia; z uwagi na fakt, że schemat IKd nie był komparatorem w niniejszej analizie i nie można go było również wykorzystać do stworzenia sieci porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami, badanie wykluczono z analizy
Lu J, Fu W, Li W, Hu J, An G, Wang Y, Fu C, Chen L, Jin J, Cen X, Ge Z, Cai Z, Niu T, Qi M, Sun S, Gai X, Liu W, Liu W, Yang X, Huang X. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021; 21(9):e699-e709	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *LEPUS*, w którym oceniano porównanie schematów DVd oraz Vd; porównanie to umożliwiało utworzenie sieci porównania KdD z PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng WJ, Goldschmidt H, Hájek R, Facon T, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosiñol L, Suvorov A, Gaidano G, Pika T, Weisel K, Goranova-Marinova V, Palumbo A, Gillenwater HH, Mohamed N, Aggarwal S, Feng S, Joshua D. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. Leuk Lymphoma 2017; 58(10):2501-2504	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ENDEAVOR*, w którym oceniano porównanie schematów Kd oraz Vd; porównanie to umożliwiało domknięcie sieci porównania KdD z DVd oraz PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos MV, Kaiser M, Hajek R, Feng S, Cocks K, Buchanan J, Weisel K. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Cancer J 2019; 9(3):23	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ENDEAVOR*, w którym oceniano porównanie schematów Kd oraz Vd; porównanie to umożliwiało domknięcie sieci porównania KdD z DVd oraz PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Mangiacavalli S, Cartia CS, Galli M, Pezzatti S, Belotti A, Fazio F, Mina R, Marcatti M, Cafro A, Zambello R, Paris L, Barilà G, Olivares C, Pompa A, Mazza R, Farina F, Soldarini M, Benvenuti P, Pagani G, Palumbo M, Masoni V, Ferretti VV, Klersy C, Arcaini L, Petrucci MT. Lenalidomide-based triplet regimens in first relapsed multiple myeloma patients: real-world evidence from a propensity score matched analysis. Haematologica 2022.	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki analizy MAIC, w ramach której porównywano w dopasowanych populacjach schematy KRd oraz DRd - porównanie takie nie było przedmiotem niniejszej analizy, nie mogło również zostać wykorzystane jako element łączący oceniane interwencje w porównaniu pośrednim, w związku z czym badanie wykluczono z analizy
Martin T, Mikhael J, Hajek R, Kim K, Suzuki K, Hulin C, Garg M, Quach H, Sia H, George A, Konstantinova T, Risse ML, Asset G, Macé S, van de Velde H, Moreau P. Depth of response and response kinetics of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma. Blood Adv 2022; 6(15):4506-4515	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *IKEMA*, w którym porównano schemat IKd (isatuksymab/karfilzomib/deksametazon) ze schematem Kd (karfilzomib/deksametazon) w populacji chorych z rrMM otrzymujących wcześniej 1-3 linii leczenia; z uwagi na fakt, że schemat IKd nie był komparatorem w niniejszej analizie i nie można go było również wykorzystać do stworzenia sieci porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami, badanie wykluczono z analizy
Martin TG, Capra M, Mohty M, Suzuki K, Quach H, Cavo M, Moreau P, Dimopoulos M, Yong K, Tekle C, Foster MC, Barnes Y, Risse ML, Mikhael J. Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma: IKEMA Subgroup Analysis by Prior Transplantation. Transplant Cell Ther 2023; 29(2):1340-1340000000	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *IKEMA*, w którym porównano schemat IKd (isatuksymab/karfilzomib/deksametazon) ze schematem Kd (karfilzomib/deksametazon) w populacji chorych z rrMM otrzymujących wcześniej 1-3 linii leczenia; z uwagi na fakt, że schemat IKd nie był komparatorem w niniejszej analizie i nie można go było również wykorzystać do stworzenia sieci porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami, badanie wykluczono z analizy
Mateos MV, Blacklock H, Schjesvold F, Oriol A, Simpson D, George A, Goldschmidt H, Larocca A, Chanan-Khan A, Sherbenou D, Avivi I, Benyamini N, Iida S, Matsumoto M, Suzuki K, Ribrag V, Usmani SZ, Jagannath S, Ocio EM, Rodriguez-Otero P, San Miguel J, Kher U, Farooqui M, Liao J, Marinello P, Lonial S. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol 2019; 6(9):e459-e469	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *KEYNOTE-183*, prowadzone w populacji chorych z rrMM, otrzymujących przynajmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, w którym porównano schematy PPd (pembrolizumab/pomalidomid/deksametazon) oraz Pd (pomalidomid/deksametazon); schemat PPd nie był uwzględniany jako komparator w niniejszej analizie, nie umożliwiał również połączenia sieci pozostałych interwencji uwzględnianych w ocenie w ramach porównania pośredniego, w związku z czym badanie usunięto z analizy
Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J, Mikhael J, DeCosta L, Zhou L, Obreja M, Blaedel J, Szabo Z, Leleu X. 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	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentująca wyniki analizy post-hoc do badań *ASPIRE* oraz *ENDEAVOUR*, w której przeprowadzono ocenę w podgrupie chorych z wczesnym lub późnym nawrotem - podgrupy takie nie stanowiły przedmiotu oceny w niniejszej analizie
Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, Corradini P, Min CK, Medvedova E, Weisel K, Chiu C, Schecter JM, Amin H, Qin X, Ukropec J, Kobos R, Spencer A. Daratumumab, Bortezomib, and	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *CASTOR*, w którym oceniano porównanie schematów DVd oraz Vd; porównanie to umożliwiało utworzenie sieci porównania KdD z PVd, ale z

Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020; 20(8):509-518	uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Mateos MV, Spencer A, Nooka AK, Pour L, Weisel K, Cavo M, Laubach JP, Cook G, Iida S, Benboubker L, Usmani SZ, Yoon SS, Bahlis NJ, Chiu C, Ukropec J, Schecter JM, Qin X, O'Rourke L, Dimopoulos MA. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. Haematologica 2020; 105(2):468-477	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentująca wyniki analizy post-hoc badań *CASTOR* oraz *POLLUX*, w której oceniano wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych względem wieku pacjentów (65-74 lat, ≥75 lat); podgrupy te nie były oceniane w prowadzonej analizie
Matsumoto M, Suzuki K, Kuroda J, Taniwaki M, Sunami K, Kosugi H, Ando K, Maruyama D, Tobinai K, Kher U, Farooqui M, Liao J, Marinello P, Matsuda K, Koh Y, Shimamoto T, Iida S. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): subgroup analysis in Japanese patients. Int J Hematol 2021; 113(6):777-784	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *KEYNOTE-183*, prowadzone w populacji chorych z rrMM, otrzymujących przynajmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, w którym porównano schematy PPd (pembrolizumab/pomalidomid/deksametazon) oraz Pd (pomalidomid/deksametazon); schemat PPd nie był uwzględniany jako komparator w niniejszej analizie, nie umożliwiał również połączenia sieci pozostałych interwencji uwzględnianych w ocenie w ramach porównania pośredniego, w związku z czym badanie usunięto z analizy
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; 14(11):1055-1066	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *MM-003*, w którym porównano dwa schematy Pd (pomalidomid/deksametazon), różniące się dawka deksametazonu (wysoka vs niska); porównanie to nie mogło zostać wykorzystane w sieci porównania pośredniego i ostatecznie badanie wykluczono z analizy
Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Špička I, Baker R, Kim K, Martinez G, Min CK, Pour L, Leleu X, Oriol A, Koh Y, Suzuki K, Risse ML, Asset G, Macé S, Martin T. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2021; 397(10292):2361-2371	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *IKEMA*, w którym porównano schemat IKd (isatuksymab/karfilzomib/deksametazon) ze schematem Kd (karfilzomib/deksametazon) w populacji chorych z rrMM otrzymujących wcześniej 1-3 linii leczenia; z uwagi na fakt, że schemat IKd nie był komparatorem w niniejszej analizie i nie można go było również wykorzystać do stworzenia sieci porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami, badanie wykluczono z analizy
Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, Mikhael J, Risse ML, Asset G, Martin T. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. Future Oncol 2020; 16(2):4347-4358	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *IKEMA*, w którym porównano schemat IKd (isatuksymab/karfilzomib/deksametazon) ze schematem Kd (karfilzomib/deksametazon) w populacji chorych z rrMM otrzymujących wcześniej 1-3 linii leczenia; z uwagi na fakt, że schemat IKd nie był komparatorem w niniejszej analizie i nie można go było również wykorzystać do stworzenia sieci porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami, badanie wykluczono z analizy
Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosiñol L, Suvorov A, Gaidano G, Pika T, Weisel K, Goranova-Marinova V, Gillenwater HH, Mohamed N, Aggarwal S, Feng S, Dimopoulos MA. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. Leukemia 2017; 31(1):115-122	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ENDEAVOR*, w którym oceniano porównanie schematów Kd oraz Vd; porównanie to umożliwiało domknięcie sieci porównania KdD z DVd oraz PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, Trigg A, Zahlten-Kumeli A, Yucel E, Panjabi SS, Dimopoulos M. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m(2) vs. twice-weekly 27 mg/m(2) carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). Leukemia 2019; 33(12):2934-2946	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *ARROW*, w którym porównano karfilzomib w dawce 27 mg/m2 oraz 70 mg/m2 w skojarzeniu z deksametazonem, u chorych z rrMM; niska dawka karfilzomibu (27 mg) nie była oceniana w niniejszym raporcie, nie stanowiła też elementu pośredniego umożliwiającego przeprowadzenie porównania pośredniego
Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, Dimopoulos MA, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Stewart AK. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2018; 19(7):953-964	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *ARROW*, w którym porównano karfilzomib w dawce 27 mg/m2 oraz 70 mg/m2 w skojarzeniu z deksametazonem, u chorych z rrMM; niska dawka karfilzomibu (27 mg) nie była oceniana w niniejszym raporcie, nie stanowiła też elementu pośredniego umożliwiającego przeprowadzenie porównania pośredniego
Oostvogels R, Jak M, Raymakers R, Mous R, Minnema MC. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors	Nieodpowiedni rodzaj badania - retrospektywne badanie obserwacyjne, ocena skuteczności ponownego leczenia lekami immunomodulującymi i inhibitorami proteasomu po monoterapii

following daratumumab monotherapy in relapsed and refractory multiple myeloma patients. Br J Haematol 2018; 183(1):60-67	daratumumabem u chorych na rrMM; badanie nie ukierunkowano na ocenę żadnej terapii analizowanej w ramach niniejszego opracowania; leczenie karfilzomibem otrzymywał tylko jeden pacjent
Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, Goldschmidt H, Yang Z, Kimball AS, Dimopoulos M. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019; 19(8):522-5300	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ENDEAVOR*, w którym oceniano porównanie schematów Kd oraz Vd; porównanie to umożliwiało domknięcie sieci porównania KdD z DVd oraz PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schecter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016; 375(8):754-766	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *CASTOR*, w którym oceniano porównanie schematów DVd oraz Vd; porównanie to umożliwiało utworzenie sieci porównania KdD z PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Richardson PG, Attal M, Campana F, Le-Guennec S, Hui AM, Risse ML, Corzo K, Anderson KC. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. Future Oncol 2018; 14(11):1035-1047	Nieodpowiedni komparator - badanie RCT *ICARIA-MM*, w którym porównano schematy IPd (isatuksymab/pomalidomid/deksametazon) vs Pd (pomalidomid/deksametazon) w populacji chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim; schemat IPd nie stanowił komparatora w niniejszej analizie, nie można go było również wykorzystać w porównaniu pośrednim jako łącznika z interwencją Pd, więc ostatecznie badanie wykluczono z analizy
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. 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; 20(6):781-794	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *OPTIMISMM*, w którym oceniano porównanie schematów PVd oraz Vd; porównanie to umożliwiało utworzenie sieci porównania KdD z PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Richardson PG, Schjesvold F, Weisel K, Moreau P, Anderson LD Jr, White D, Rodriguez-Otero P, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Beksac M, Oriol A, Lindsay J, Liberati AM, Galli M, Robak P, Larocca A, Yagci M, Vural F, Kanate AS, Jiang R, Grote L, Peluso T, Dimopoulos M. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISMM by clinical characteristics. Eur J Haematol 2022; 108(1):73-83	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *OPTIMISMM*, w którym oceniano porównanie schematów PVd oraz Vd; porównanie to umożliwiało utworzenie sieci porównania KdD z PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Richter J, Lin PL, Garcia-Horton V, Guyot P, Singh E, Zhou ZY, Sievert M, Taiji R. Matching-adjusted indirect comparison of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone with daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma. Cancer Med 2023.	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki analizy MAIC, w ramach której porównywano w dopasowanych populacjach schematy IKd oraz Rd - porównanie takie nie było przedmiotem niniejszej analizy, nie mogło również zostać wykorzystane jako element łączący oceniane interwencje w porównaniu pośrednim, w związku z czym badanie wykluczono z analizy
Schjesvold F, Robak P, Pour L, Aschan J, Sonneveld P. OCEAN: a randomized Phase III study of melflufen + dexamethasone to treat relapsed refractory multiple myeloma. Future Oncol 2020; 16(11):631-641	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *OCEAN*, w którym porównano schematy MPd (melfalan/pomalidomid/deksametazon) oraz Pd (pomalidomid/deksametazon) u chorych z RRM; schemat MPd nie był oceniany w niniejszej analizie oraz nie pozwalał na stworzenie sieci zależności pomiędzy ocenianymi interwencjami w ramach porównania pośredniego, w związku z czym badanie wykluczono z analizy
Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Legiec W, Pour L, Špička I, Masszi T, Doronin V, Minarik J, Salogub G, Alekseeva Y, Lazzaro A, Maisnar V, Mikala G, Rosiñol L, Liberati AM, Symeonidis A, Moody V, Thuresson M, Byrne C, Harmenberg J, Bakker NA, Hájek R, Mateos MV, Richardson PG, Sonneveld P. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol 2022; 9(2):e98-e110	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *OCEAN*, w którym porównano schematy MPd (melfalan/pomalidomid/deksametazon) oraz Pd (pomalidomid/deksametazon) u chorych z RRM; schemat MPd nie był oceniany w niniejszej analizie oraz nie pozwalał na stworzenie sieci zależności pomiędzy ocenianymi interwencjami w ramach porównania pośredniego, w związku z czym badanie wykluczono z analizy
Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, San-Miguel J, Obreja M, Blaedel J, Stewart AK. 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	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ASPIRE*, w którym oceniano porównanie schematów KRd oraz Rd; komparator obecny w badaniu nie umożliwiał utworzenia sieci porównania pośredniego dla porównania KdD vs KRd

Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Monzini MS, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Haematologica 2015; 100(2):e63-7	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *MM-003*, w którym porównano dwa schematy Pd (pomalidomid/deksametazon), różniące się dawka deksametazonu (wysoka vs niska); porównanie to nie mogło zostać wykorzystane w sieci porównania pośredniego i ostatecznie badanie wykluczono z analizy
Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Levin MD, Ahmadi T, Qin X, Garvin Mayo W, Gai X, Carey J, Carson R, Spencer A. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. J Clin Oncol 2022:JCO2102734	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *CASTOR*, w którym oceniano porównanie schematów DVd oraz Vd; porównanie to umożliwiało utworzenie sieci porównania KdD z PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin MD, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee JJ, Nooka AK, Quach H, Lee C, Barreto W, Corradini P, Min CK, Scott EC, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Beksac M, Ovilla R, Jo JC, Shin HJ, Sonneveld P, Soong D, Casneuf T, Chiu C, Amin H, Qi M, Thiyagarajah P, Sasser AK, Schecter JM, Mateos MV. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica 2018; 103(12):2079-2087	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *CASTOR*, w którym oceniano porównanie schematów DVd oraz Vd; porównanie to umożliwiało utworzenie sieci porównania KdD z PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Spicka I, Moreau P, Martin TG, Facon T, Martinez G, Oriol A, Koh Y, Lim A, Mikala G, Rosiñol L, Yağci M, Cavo M, Risse ML, Asset G, Macé S, van de Velde H, Yong K. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. Eur J Haematol 2022; 109(5):504-512	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *IKEMA*, w którym porównano schemat IKd (isatuksymab/karfilzomib/deksametazon) ze schematem Kd (karfilzomib/deksametazon) w populacji chorych z rrMM otrzymujących wcześniej 1-3 linii leczenia; z uwagi na fakt, że schemat IKd nie był komparatorem w niniejszej analizie i nie można go było również wykorzystać do stworzenia sieci porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami, badanie wykluczono z analizy
Steinmetz HT, Singh M, Lebioda A, Gonzalez-McQuire S, Rieth A, Schoehl M, Poenisch W. 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	Nieodpowiedni rodzaj badania - próba bez randomizacji, w której jedyną interwencją spośród analizowanych w niniejszej analizie był schemat Kd; w badaniu nie wykonano żadnego porównania, które można byłoby wykorzystać w obliczeniach
Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol 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):142-152	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *ASPIRE*, w którym oceniano porównanie schematów KRd oraz Rd; komparator obecny w badaniu nie umożliwiał utworzenia sieci porównania pośredniego dla porównania KdD vs KRd
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 A. 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	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki oceny jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu ASPIRE - z uwagi na brak możliwości wykorzystania takich wyników w prowadzonym porównaniu pośrednim, publikację wykluczono z analizy
Sunami K, Ikeda T, Huang SY, Wang MC, Koh Y, Min CK, Yeh SP, Matsumoto M, Uchiyama M, Iyama S, Shimazaki C, Lee JH, Kim K, Kaneko H, Kim JS, Lin TL, Campana F, Tada K, Iida S, Suzuki K. Isatuximab-Pomalidomide-Dexamethasone Versus Pomalidomide-Dexamethasone in East Asian Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: ICARIA-MM Subgroup Analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022; 22(8):e751-e761	Nieodpowiedni komparator - badanie RCT *ICARIA-MM*, w którym porównano schematy IPd (isatuksymab/pomalidomid/deksametazon) vs Pd (pomalidomid/deksametazon) w populacji chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim; schemat IPd nie stanowił komparatora w niniejszej analizie, nie można go było również wykorzystać w porównaniu pośrednim jako łącznika z interwencją Pd, więc ostatecznie badanie wykluczono z analizy
Sunami K, Matsue K, Suzuki K, Takezako N, Shinagawa A, Sakurai S, Tamakoshi H, Biyukov T, Peluso T, Richardson P. Pomalidomide-bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Japanese subset analysis of OPTIMISMM. Cancer Sci 2020; 111(6):2116-2122	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii PvD vs Vd w populacji japońskich pacjentów uczestniczących w badaniu *OPTIMISMM* (pacjenci tacy byli uwzględniani w ogólnej populacji tych badań, a osobna analiza wśród azjatyckich pacjentów nie była przedmiotem niniejszego opracowania)
Suzuki K, Min CK, Kim K, Lee JJ, Shibayama H, Ko PS, Huang SY, Li SS, Ding B, Khurana M, Iida S. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab in Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: post hoc	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii KdD oraz Kd w populacji azjatyckich pacjentów uczestniczących w badaniu *CANDOR* (pacjenci tacy byli uwzględniani w ogólnej populacji tych badań, a osobna

subgroup analysis of the phase 3 CANDOR trial. Int J Hematol 2021; 114(6):653-663	analiza wśród azjatyckich pacjentów nie była przedmiotem niniejszego opracowania)
Takezako N, Shibayama H, Handa H, Hagiwara S, Ozaki S, Suzuki K, Kosugi H, Ri M, Sugiura I, Choi I, Miyamoto T, Iida S. Once-weekly vs. twice-weekly carfilzomib dosing in a subgroup of Japanese relapsed and refractory multiple myeloma patients from a randomized phase 3 trial (A.R.R.O.W.) and comparison with ENDEAVOR. Int J Hematol 2021; 113(2):219-230	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii Kd (cotygodniowe dawkowanie) vs Kd (dwa razy w tygodniu) w badaniu *A.R.R.O.W.* w podgrupie chorych z populacji azjatyckiej, oraz zestawienie wyników badań *A.R.R.O.W.* oraz *ENDEAVOR* Kd70 vs Kd56 (porównanie nie oceniane w niniejszej analizie)
Terpos E, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P, Pompa A, Symeonidis A, Bila J, Oriol A, Mateos M-V, Einsele H, Orfanidis I, Gries KS, Fastenau J, Liu K, He J, Kampfenkel T, Qiu Y, Amin H, Carson R, Sonneveld P. Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and dexamethasone ± subcutaneous daratumumab: Patient-reported outcomes from the APOLLO trial. Am J Hematol 2022; 97(4):481-490	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *APOLLO*, w którym porównano schematy DPd (daratumumab/pomalidomid/deksametazon) i Pd (pomalidomid/deksametazon) w populacji chorych z rrMM otrzymujących wcześniej przynajmniej 1 linię leczenia; z uwagi na fakt, że schemat DPd nie był komparatorem uwzględnianym w niniejszej analizie oraz nie umożliwiał stworzenia sieci porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami, badanie ostatecznie wykluczono z analizy
Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, Yagci M, Larocca A, Kanate AS, Vural F, Cascavilla N, Basu S, Johnson P, Byeff P, Hus M, Rodríguez-Otero P, Muelduer E, Anttila P, Hayden PJ, Krauth MT, Lucio P, Ben-Yehuda D, Mendeleeva L, Guo S, Yu X, Grote L, Biyukov T, Dhanasiri S, Richardson P. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2020; 61(8):1850-1859	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *OPTIMISMM*, w którym oceniano porównanie schematów PVd oraz Vd; porównanie to umożliwiało utworzenie sieci porównania KdD z PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Gibson CJ, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015; 15(9):519-530	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *MM-003*, w którym porównano dwa schematy Pd (pomalidomid/deksametazon), różniące się dawka deksametazonu (wysoka vs niska); porównanie to nie mogło zostać wykorzystane w sieci porównania pośredniego i ostatecznie badanie wykluczono z analizy
Weisel K, Ludwig H, Rieth A, Lebioda A, Goldschmidt H. 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	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentująca wyniki oceny jakości życia dla komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie; z uwagi na fakt, że w porównaniu pośrednim ostatecznie nie uwzględniono oceny jakości życia, dane prezentowane w publikacji nie zostały wykorzystane
Weisel K, Majer I, DeCosta L, Oriol A, Goldschmidt H, Ludwig H, Campioni M, Szabo Z, Dimopoulos M. Carfilzomib and dexamethasone versus eight cycles of bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: an indirect comparison using data from the phase 3 ENDEAVOR and CASTOR trials. Leuk Lymphoma 2020; 61(1):37-46	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia wyniki analizy MAIC, pozwalającej na bardziej dopasowane porównanie interwencji Kd oraz Vd8, które to porównanie stanowiło element łączący interwencje KdD oraz DVd w sieci porównania pośredniego (uwzględniało różnice w stosowaniu bortezomibu w poszczególnych badaniach - do progresji lub jedynie przez 8 cykli); z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin MD, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee JJ, Nooka A, Quach H, Munder M, Lee C, Barreto W, Corradini P, Min CK, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Beksac M, Ovilla R, Jo JC, Shin HJ, Sonneveld P, Casneuf T, DeAngelis N, Amin H, Ukropec J, Kobos R, Mateos MV. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. J Hematol Oncol 2020; 13(1):115	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki badania *CASTOR*, w którym oceniano porównanie schematów DVd oraz Vd; porównanie to umożliwiało utworzenie sieci porównania KdD z PVd, ale z uwagi na bardziej wiarygodne wyniki analizy MAIC dla porównania tych interwencji, porównanie pośrednie ostatecznie nie było wykonywane
Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, Lacy MQ, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Knop S, Yu X, Hong K, Sternas L, Jacques C, Zaki MH, San Miguel J. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. Haematologica 2016; 101(7):872-878	Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją *MM-003*, w którym porównano dwa schematy Pd (pomalidomid/deksametazon), różniące się dawka deksametazonu (wysoka vs niska); porównanie to nie mogło zostać wykorzystane w sieci porównania pośredniego i ostatecznie badanie wykluczono z analizy
Zhou X, Flüchter P, Nickel K, Meckel K, Messerschmidt J, Böckle D, Knorz S, Steinhardt MJ, Krummenast F, Danhof S, Einsele H, Kortüm KM, Rasche L. Carfilzomib based treatment strategies in the management of relapsed/refractory multiple myeloma with extramedullary disease. Cancers 2020; 12(4)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie obserwacyjne, w badaniu oceniano ogólnie schematy oparte na karfilzomibie, w związku z czym oceniana grupa pacjentów była bardzo różnorodna i otrzymywała różne schematy leczenia; ponadto, uwzględnieni pacjenci mieli więcej niż 3 linie wcześniejszego

leczenia (mediana 4, zakres 1-9); leczenie KdD otrzymywało tylko 2 pacjentów

17.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Arnall 2022 Arnall JR, Maples KT, Harvey RD, Moore D. Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma: A Review of Clinical Applicability and Operational Considerations. Ann Pharmacother 2022; 56(8):927-940

Botta 2021 Botta C, Martino EA, Conticello C, Mendicino F, Vigna E, Romano A, Palumbo GA, Cerchione C, Martinelli G, Morabito F, Di Raimondo F, Gentile M. Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. Front Oncol 2021; 11

Mohyuddin 2021 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

17.8 Opracowania wtórne 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	Brak ocenianej interwencji - w przeglądzie przeprowadzono metaanalizę sieciową w celu porównania różnych schematów leczenia stosowanych w rrMM, ale dane dla schematu opartego na karfilzomibie pochodziły z badania ASPIRE, gdzie lek ten podawano razem z lenalidomidem, oraz z badania CANDOR - w analizie oceniano ogólnie karfilzomib i nie podano wyników dla schematu KdD
Bhutani D, Zonder J. Use of carfilzomib in second-line therapy and beyond for relapsed multiple myeloma. Blood Lymphatic Cancer Targets Ther 2017; 7:53-60	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie karfilzomibu w drugiej i kolejnych liniach leczenia rrMM, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (brak strategii wyszukiwania, informacji o przejrzanych bazach danych, kryteriach selekcji publikacji)
Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, Tagliaferri P, Tassone . Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. Blood Adv 2017; 1(7):455-466	Brak ocenianej interwencji - w opracowaniu przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej różnych schematów leczenia rrMM, ale nie wyróżniono ocenianego schematu KdD
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	Brak ocenianej interwencji - w opracowaniu przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej różnych schematów leczenia rrMM, ale nie wyróżniono ocenianego schematu KdD
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 Leuk 2018; 18(3):163-173000000	Brak ocenianej interwencji - w opracowaniu przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej różnych schematów leczenia rrMM, ale nie wyróżniono ocenianego schematu KdD
Groen K, Van de Donk NWCJ, Stege CAM, Zweegman S, Nijhof I. Carfilzomib for relapsed and refractory multiple myeloma. Cancer Manage Res 2019; 11:2663-2675	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie karfilzomibu w leczeniu rrMM, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (brak strategii wyszukiwania, informacji o przejrzanych bazach danych, kryteriach selekcji publikacji)
Jayaweera SPE, Wanigasinghe Kanakanamge SP, Rajalingam D, Silva G. Carfilzomib: A Promising Proteasome Inhibitor for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Front Oncol 2021; 11	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie karfilzomibu w leczeniu rrMM, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (brak strategii wyszukiwania, informacji o przejrzanych bazach danych, kryteriach selekcji publikacji)
Leleu X, Chari A, Richard S, Khurana M, Yusuf A, Usmani S. A combination of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab for treatment of adult patients with relapsed/refractory multiple myeloma in two dosing regimens: once-weekly and twice-weekly. Expert Rev Hematol 2021; 14(12):1049-1058	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem w drugiej i kolejnych liniach leczenia rrMM w dwóch schematach dawkowania: raz w tygodniu i 2 razy w tygodniu, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (brak strategii wyszukiwania, informacji o przejrzanych bazach danych, kryteriach selekcji publikacji)
Łopuch S, Kawalec P, Wiśniewska . Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. Hematology 2015; 20(1):1-10	Brak ocenianej interwencji - w opracowaniu przedstawiono wyniki metaanalizy różnych schematów leczenia rrMM, ale nie wyróżniono ocenianego schematu KdD
Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng X. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. Cancer Manag Res 2018; 10:2817-2823	Brak ocenianej interwencji - w opracowaniu przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej różnych schematów leczenia rrMM, ale nie wyróżniono ocenianego schematu KdD
Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, 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	Brak ocenianej interwencji - w opracowaniu przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej różnych schematów leczenia rrMM, ale nie wyróżniono ocenianego schematu KdD
Paner A, Okwuosa TM, Richardson KJ, Libby E. Triplet therapies–the new standard of care for multiple myeloma: how to manage common toxicities. Expert Rev Hematol 2018; 11(12):957-973	Brak ocenianej interwencji - w opracowaniu przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej oraz informacje o bezpieczeństwie trójlekowych schematów stosowanych w leczeniu rrMM, ale nie oceniano schematu KdD

Richard S, Jagannath S, Cho HJ, Parekh S, Madduri D, Richter J, Chari . A comprehensive overview of daratumumab and carfilzomib and the recently approved daratumumab, carfilzomib and dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma. Expert Rev Hematol 2021; 14(1):31-45	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie skojarzenia karfilzomibu, deksametazonu oraz daratumumabu w leczeniu rrMM, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (brak strategii wyszukiwania, informacji o przejrzanych bazach danych, kryteriach selekcji publikacji)
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	Brak ocenianej interwencji - w opracowaniu przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej różnych schematów leczenia rrMM, ale nie wyróżniono ocenianego schematu KdD
Steiner RE, Manasanch E. Carfilzomib boosted combination therapy for relapsed multiple myeloma. OncoTargets Ther 2017; 10:895-907	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie karfilzomibu w leczeniu rrMM, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (brak strategii wyszukiwania, informacji o przejrzanych bazach danych, kryteriach selekcji publikacji)
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	Brak ocenianej interwencji - w opracowaniu przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej oraz informacje o bezpieczeństwie trójlekowych schematów stosowanych w leczeniu rrMM, ale nie oceniano schematu KdD
Thompson J. Carfilzomib: A second-generation proteasome inhibitor for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. Ann Pharmacother 2013; 47(1):56-62	Brak ocenianej interwencji - w opracowaniu przedstawiono wyniki metaanalizy różnych schematów leczenia rrMM, ale nie wyróżniono ocenianego schematu KdD
Touzeau C, Antier C, Moreau . Carfilzomib in combination with daratumumab in the management of relapsed multiple myeloma. Future Oncol 2021; 17(9):993-998	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem w drugiej i kolejnych liniach leczenia rrMM, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (brak strategii wyszukiwania, informacji o przejrzanych bazach danych, kryteriach selekcji publikacji)
Tzogani K, Camarero Jiménez J, Garcia I, Sancho-López A, Martin M, Moreau A, Demolis P, Salmonson T, Bergh J, Laane E, Ludwig H, Gisselbrecht C, Pignatti . The European Medicines Agency Review of Carfilzomib for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Therapy. Oncologist 2017; 22(11):1339-1346	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie karfilzomibu w drugiej i kolejnych liniach leczenia rrMM, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (brak strategii wyszukiwania, informacji o przejrzanych bazach danych, kryteriach selekcji publikacji)
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	Brak ocenianej interwencji - w opracowaniu przedstawiono wyniki metanalizy sieciowej różnych schematów leczenia rrMM, ale nie wyróżniono ocenianego schematu KdD
van Beurden-Tan CHY, Sonneveld P, Groot CA. Multinomial network meta-analysis using response rates: relapsed/refractory multiple myeloma treatment rankings differ depending on the choice of outcome. BMC Cancer 2022; 22(1):591	Brak ocenianej interwencji - w opracowaniu przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej różnych schematów leczenia rrMM, ale nie wyróżniono ocenianego schematu KdD
Yee A. The role of carfilzomib in relapsed/refractory multiple myeloma. Ther Adv Hematol 2021; 12:2,04062072110196E+58	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie karfilzomibu w leczeniu rrMM, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (brak strategii wyszukiwania, informacji o przejrzanych bazach danych, kryteriach selekcji publikacji)

17.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 14 lutego 2023 roku.

Tabela 108. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	carfilzomib[nm] OR carfilzomib[all]	1405
2	dexamethasone[all] OR dexamethasone[mh]	79717
3	daratumumab[nm] OR daratumumab[all]	14
4	#1 AND #2 AND #3	98
5	relapsed[all] OR refractory[all] OR pretreated[all]	1123657
6	"multiple myeloma"[all] OR "multiple myeloma"[mh]	59979
7	#4 AND #5 AND #6	76
8	bortezomib[mh] OR bortezomib[all]	10745
9	pomalidomide[nm] OR pomalidomide[all]	1093
10	#3 AND #8 AND #2	257
11	#10 AND #5 AND #6	141
12	#9 AND #8 AND #2	191
13	#12 AND #5 AND #6	154
14	#1 AND #2	427
15	#14 AND #5 AND #6	278
16	#9 AND #2	392
17	#16 AND #5 AND #6	302
18	bortezomib	10745
19	elotuzumab	390
20	#3 AND #18 AND #2	257
21	#20 AND #5 AND #6	141
22	#1 AND #18 AND #2	224
23	#22 AND #5 AND #6	142
24	#19 AND #9 AND #2	43
25	#24 AND #5 AND #6	37
26	#11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #21 OR #23 OR #25	581
27	randomized controlled trial[pt]	58766
28	random allocation[mh]	106903
29	random*[tiab]	1393688
30	controlled[tiab]	940921

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
31	#27 OR #28 OR #29 OR #30	2087236
32	#26 AND #31	138
33	#7 OR #32	194

Tabela 109. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('carfilzomib'/exp OR carfilzomib) AND [embase]/lim	6629
2	(dexamethasone OR 'dexamethasone'/exp) AND [embase]/lim	187354
3	(daratumumab OR 'daratumumab'/exp) AND [embase]/lim	5808
4	#1 AND #2 AND #3	1325
5	(relapsed OR refractory OR pretreated) AND [embase]/lim	393613
6	('multiple myeloma' OR 'multiple myeloma'/dm) AND [embase]/lim	93669
7	#4 AND #5 AND #6	747
8	(bortezomib OR 'bortezomib'/exp) AND [embase]/lim	38117
9	(pomalidomide OR 'pomalidomide'/exp) AND [embase]/lim	5522
10	#2 AND #3 AND #8	2251
11	#5 AND #6 AND #10	1066
12	#2 AND #8 AND #9	2288
13	#5 AND #6 AND #12	1331
14	#1 AND #2	3529
15	#5 AND #6 AND #14	1771
16	#2 AND #9	3155
17	#5 AND #6 AND #16	1856
18	('bortezomib'/exp OR bortezomib) AND [embase]/lim	38117
19	('elotuzumab'/exp OR elotuzumab) AND [embase]/lim	1756
20	#2 AND #3 AND #18	2251
21	#5 AND #6 AND #20	1066
22	#1 AND #2 AND #8	2696
23	#5 AND #6 AND #22	1360
24	#2 AND #9 AND #19	625
25	#5 AND #6 AND #24	362
26	#11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #21 OR #23 OR #25	3059
27	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	612970
28	randomization:de AND [embase]/lim	68304

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
29	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1577914
30	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	991886
31	#27 OR #28 OR #29 OR #30	2161255
32	#26 AND #31	701
33	#7 OR #32	1309

Tabela 110. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	carfilzomib	510
2	dexamethasone OR [mh "dexamethasone"]	14716
3	daratumumab	545
4	#1 AND #2 AND #3	75
5	relapsed OR refractory OR pretreated	31936
6	"multiple myeloma" OR [mh "multiple myeloma"]	5964
7	#4 AND #5 AND #6	57
8	bortezomib OR [mh "bortezomib"]	2365
9	pomalidomide	477
10	#3 AND #8 AND #2	263
11	#10 AND #5 AND #6	149
12	#9 AND #8 AND #2	198
13	#12 AND #5 AND #6	172
14	#1 AND #2	423
15	#14 AND #5 AND #6	285
16	#9 AND #2	388
17	#16 AND #5 AND #6	355
18	bortezomib OR [mh "bortezomib"]	2365
19	elotuzumab	144
20	3 AND #18 AND #2	1238
21	#20 AND #5 AND #6	609
22	#1 AND #18 AND #2	203
23	#22 AND #5 AND #6	152
24	#19 AND #9 AND #2	32
25	#24 AND #5 AND #6	28
26	#11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #21 OR #23 OR #25	937

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
27	#11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #21 OR #23 OR #25 in Trials	931
28	#4 OR #27	950

17.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 111. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *CANDOR*.

CANDOR (NCT03158688; publikacje *Dimopoulos 2020, Quach 2021, Siegel 2021, Usmani 2022, Landgren 2022*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie 3 fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R2;B0;W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	102 (Am. Płn., Europa, Australia, Azja), również w Polsce	**Sponsor**	Amgen
Okres obserwacji	okres obserwacji dla uaktualnionej analizy, data odcięcia danych: 14.07.2019 (*Usmani 2022*): • grupa KdD: Mediana 27,8 mies. (IQR: 25,6; 29,5) • grupa Kd: Mediana 27,0 (IQR: 13,2; 28,6)		
Oszacowanie wielkości próby	Moc badania określono na 90%, przy założeniu uzyskania 188 zdarzeń progresji lub zgonu. Wyniki głównej analizy przedstawiono w publikacji *Dimopoulos 2020* – w momencie odcięcia danych 14 lipca 2019 roku, po uzyskaniu łącznie 178 zdarzeń progresji lub zgonu. W ramach tej analizy uznano, że badanie uzyskało oceniany główny punkt końcowy (odnotowanie istotnego efektu PFS), a mediany okresu obserwacji dla oceny PFS wyniosły 16,9 (IQR: 15,9; 18,6) miesięcy w grupie KdD oraz 16,3 (IQR: 12,1; 17,6) w grupie Kd. Uaktualnione wyniki analizy z dłuższego o około 11 miesięcy okresu obserwacji przedstawiono w publikacji *Usmani 2022* – odcięcie danych w tej analizy wykonano 15 czerwca 2020 roku, a mediana okresu obserwacji dla oceny PFS wyniosła w grupach KdD oraz Kd odpowiednio 27,8 (IQR: 25,6; 29,5) vs 27,0 (IQR: 13,2; 28,6) miesięcy. W momencie przeprowadzenia uaktualnionej analizy odnotowano łącznie 225 zdarzeń progresji lub zgonu.		
Analiza statystyczna	Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT (pacjentów poddanych randomizacji, N=312 vs N=154, KdD vs Kd), z wyjątkiem oceny jakości życia, którą prowadzono wśród chorych poddanych randomizacji, którzy mieli przynajmniej 1 (poza wyjściowym) wynik oceny jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (N=281 vs N=128). Ocena bezpieczeństwa prowadzona w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (N=308 vs N=153). Zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych, w celu uniknięcia błędu wynikającego z testowania kilku punktów końcowych w tej samej próbie: w pierwszej kolejności oceniano PFS, a w przypadku uzyskania istotnego wyniku testowano kolejno dodatkowe punkty końcowe (w kolejności ORR, CR MRD-, OS). Ocenę istotności różnic pomiędzy grupami w PFS oraz OS wykonano stosując stratyfikowany test log-rank, uwzględniając czynniki stratyfikacji zastosowane również podczas procedury randomizacji. Funkcje przeżycia dla obu tych punktów końcowych estymowano przy pomocy metody Kaplan-Meiera, a wartość HR w porównaniu obu grup obliczano przy pomocy stratyfikowanego (wspomniane wyżej czynniki) modelu regresji Cox'a (nie odnotowano odstępstw od założenia proporcjonalności hazardów, więc model ten mógł zostać wykorzystany w obliczeniach). Porównanie analizowanych grup w przypadku oceny dychotomicznych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie) wykonano przy pomocy metody Cochran-Mantel-Haenszel'a, obliczając ilorazy szans pojawienia się ocenianych efektów (w obliczeniach wykorzystano stratyfikację z użyciem tych samych czynników, co przy randomizacji oraz obliczeniach HR).		
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny; Progresję choroby oceniała niezależna, zaślepiona komisja, według kryteriów zdefiniowanych poniżej w ramach kategorii odpowiedzi na leczenie **Drugorzędowe punkty końcowe:** • Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) – Czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny		

CANDOR (NCT03158688; publikacje *Dimopoulos 2020, Quach 2021, Siegel 2021, Usmani 2022, Landgren 2022*)

- Czas do progresji (TTP, ang. *time to progression*) – Czas od randomizacji do progresji choroby
- Odpowiedź na leczenie – Odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG-URC (*International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria for Multiple Meyeloma*); ocenę wykonywała niezależna, zaślepiona komisja; Ocenę odpowiedzi prowadzono wśród pacjentów z wyjściowo mierzalną chorobą; kategorie odpowiedzi: rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR, z ang. *stringent complete response*), całkowita odpowiedź (CR, z ang. *complete response*), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR, z ang. *very good partial response*), częściowa odpowiedź (PR, z ang. *partial response*), choroba stabilna, progresja choroby (PD, z ang. *progressive disease*)
- Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) – odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź sCR, CR, VGPR lub PR (w ocenie niezależnej komisji)
- Odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-) – Uzyskanie CR lub sCR, przy jednoczesnym stwierdzeniu braku minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*) w ocenie NGS (sekwencjonowanie następnej generacji, ang. *next-generation sequencing*) na poziomie 10^{-5}
- Odpowiedź na leczenie: czas do uzyskania odpowiedzi – Czas od randomizacji do pierwszego stwierdzenia PR lub lepszej odpowiedzi, potwierdzonej w kolejnym pomiarze
- Odpowiedź na leczenie: czas trwania odpowiedzi – Czas od pierwszego uzyskania odpowiedzi PR lub lepszej, do progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (ocena wśród pacjentów uzyskujących odpowiedź PR lub lepszą)
- Ocena jakości życia – W badaniu oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – oceniano wynik wskaźnika ogólnej jakości życia GHS/QoL. Ogółem, wynik wskaźnika mieścił się w zakresie od 0-100 punktów, większy oznaczał poprawę jakości życia. Minimalna istotna różnica w wyniku kwestionariusza, przyjęta w badaniu, wynosiła 5 punktów (szczegóły kwestionariusza przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy)

Interwencja i komparatory

- **KdD56 2× tydz.**: karfilzomib (K) + daratumumab (D) + deksametazon (d)
- **Kd56**: karfilzomib (K) + deksametazon (d)

karfilzomib: 56 mg/m^2 pc. 2× tydzień, IV, wlew 30 minut.
Lek ten podawany był w 30-minutowym wlewie dożylnym (IV) w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 każdego 28-dniowego cyklu. W 1. i 2. dniu cyklu 1. podawano zmniejszoną dawkę, wynoszącą 20 mg/m^2 powierzchni ciała (pc.), a następnie 56 mg/m^2 pc. Lek podawano 2 razy w tygodniu w dawce 56 mg/m^2 pc., stąd nazwa schematu KdD56. Schemat ten jest zgodny z zalecanym w *ChPL Kyprolis 2022*.
daratumumab: 16 mg/kg mc. tygodniowo, IV.
Lek podawany również we wlewie dożylnym. W 1. cyklu lek podawano w dniach 1 i 2 w dawce 8 mg/kg masy ciała (mc.) i następnie w dawce 16 mg/kg mc. raz w tygodniu dla pozostałych dawek pierwszych dwóch cykli, potem co 2 tygodnie (q2w) przez 4 cykle (C3-6) i następnie co 4 tygodnie (q4w) aż do zakończenia leczenia.
deksametazon: 20 mg (40 mg tygodniowo), w 1. i 2. dniu cyklu 1 lek podawano IV, pozostałe podania leku można było podawać IV lub p.o.; (pacj. ≥75 lat: 20 mg tygodniowo).
Lek podawano doustnie (p.o.) lub dożylnie. Lek podawano w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 (pierwszy i drugi dzień każdego tygodnia cyklu, czyli w dzień podawania daratumumabu i dnia następnego). Dawka deksametazonu – 40 mg/tygodniowo (podzielona na dwa dni po 20 mg p.o. lub mg/kg mc. IV) była redukowana do 20 mg/tygodniowo u chorych w wieku ≥ 75 lat oraz z wcześniejszymi AEs związanymi z terapią deksametazonem, a także w przypadku zakończenia leczenia karfilzomibem.

- zamiana interwencji między grupami (*cross-over*) zabroniona
- długość cyklu: 28 dni (4 tygodnie)
- czas leczenia: do PD lub nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody lub zgonu
- ocena choroby: wg kryteriów IMWG-URC, wyników badań z laboratorium centralnego co 28 dni (SD: 7), aż do potwierdzenia PD. Potem 2 wizyty kontrolne i obserwacja pod kątem przeżycia

Modyfikacja dawkowania leków

- Karfilzomib: pacjenci z wyjściową przewlekłą niewydolnością wątroby (łagodną, umiarkowaną): redukcja dawki o 25%: tj. 15 mg/m^2 pc. w dniach 1. i 2. cyklu 1. oraz 42 mg/m^2 pc. dnia 8. cyklu 1. i później; w przypadku ustąpienia zaburzeń czynności wątroby można rozważyć zwiększenie dawki

CANDOR (NCT03158688; publikacje *Dimopoulos 2020, Quach 2021, Siegel 2021, Usmani 2022, Landgren 2022*)

- Karfilzomib można zakończyć, czasowo opóźnić lub tymczasowo zmniejszyć dawkę w przypadku toksyczności związanej z leczeniem (wg opinii badacza); dawka pominięta nie jest nadrabiana; w przypadku konieczności opóźnienia leku o >6 tygodni z powodu nieustępującej toksyczności podawanie karfilzomibu należy całkowicie zakończyć
- Redukcja dawki karfilzomibu 56 mg/m^2 pc.: 1. redukcja → 45, 2. redukcja → 36, 3. redukcja → 27, 4. redukcja → 20
- Jeśli redukcja dawki karfilzomibu wymagana jest w C1D1 lub C1D2 – badacz powinien skontaktować się z monitorem medycznym celem ustalenia dalszego postępowania przed podaniem dodatkowej dawki leku
- Daratumumab: jeśli pierwsze 2 infuzje daratumumabu w dawce 8 mg/kg mc. są dobrze tolerowane (zdefiniowane jako brak IRR >1 stopnia), pierwszy wlew daratumumabu w dawce 16 mg/kg mc. zostanie podany z początkową szybkością 50 ml/godz. a następnie zwiększany o 50 ml/godzinę w odstępach 60-minutowych, zgodnie z tolerancją, do maksymalnej szybkości 200 ml/godzinę. Jeśli infuzje 8 mg/kg nie są dobrze tolerowane (zdefiniowane jako IRR >1 stopnia), dawkę można podzielić na 2 dni (po 500 ml każdego dnia)
- Modyfikacja dawki daratumumabu: zabroniona; w przypadku toksyczności związanej z leczeniem dozwolone opóźnienie dawki (podanie leku wstrzymane do czasu ustąpienia AEs w określonych zakresach); w przypadku IRR zagrażających życiu lub reakcji anafilaktycznych konieczne jest zakończenie leczenia (decyzja badacza)
- Redukcja dawki deksametazonu 40 mg (pacjenci ≤75 lat): 1. redukcja → 20, 2. redukcja → 12, 3. redukcja → 8; z 20 mg (pacjenci >75 lat): 1. redukcja → 12, 2. redukcja → 8, 3. redukcja → –
- W przypadku całkowitego wycofania deksametazonu pacjent zgodnie z protokołem mógł kontynuować leczenie karfilzomibem lub deksametazonem, wg przydziału randomizacji
- AEs niewymagające zmniejszenia dawki leków: nudności, wymioty lub biegunka stopnia 3 (które ustępują w ciągu 7 dni po odpowiednim leczeniu lekami przeciwwymiotnymi i/lub przeciwbiegunkowymi), hiperglikemia związana z deksametazonem stopnia 3, izolowane zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy stopnia 3, zmęczenie stopnia 3 (chyba że utrzymuje się przez > 7 dni), łysienie, hipogammaglobulinemia

Dodatkowe leczenie

- Premedykacja przed wlewem daratumumabu: 1-3 godziny przed wlewem leku: paracetamol 650-1000 mg p.o. lub IV, lek przeciwhistaminowy (difenhydramina 25-50 mg lub odpowiednik, p.o. lub IV) oraz inhibitor leukotrienowy (montelukast 10 mg p.o. lub odpowiednik); deksametazon jest również wymagany przed podaniem, podobnie jak wymagane jest podanie leków 1 dzień po wlewie daratumumabu (zwłaszcza u pacjentów z grup podwyższonego ryzyka oddechowych działań niepożądanych)
- Deksametazon podaje się przynajmniej 30 minut (ale nie więcej niż 4 godziny) przed wlewem karfilzomibu i w ciągu 1 do 3 godzin od podania daratumumabu
- U pacjentów z grupy KdD nie tolerujących 20 mg deksametazonu lub odpowiednika od cyklu ≥7. bez wcześniejszych IRR, premedykacja deksametazonem może być zmniejszona lub pominięta
- grupa Kd: hydratacja IV, 250 ml przed podaniem karfilzomibu, w trakcie 1. cyklu, a później w zależności od decyzji badacza; w grupie KdD hydratacja IV karfilzomibu nie była konieczna w dniu podawania daratumumabu; na dalszych etapach leczenia, hydratacja pacjentów jej wymagających (decyzja badacza)
- Dozwolone leczenie: w trakcie całego badania badacz może przepisać dodatkowe leki konieczne to zapewnienia odpowiedniej opieki medycznej, z wyjątkiem leków zabronionych
- Leczenie towarzyszące: leki przeciwwirusowe w trakcie leczenia karfilzomibem i/lub daratumumabem (acyklowir, famcyklowir, walacyklowir); profilaktyka zakrzepowa: antykoagulant (np. kwas acetylosalicylowy); zatwierdzony środek obniżający stężenie kwasu moczowego (np. allopurinol) u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS) – wskazane nawadnianie pacjentów celem redukcji ryzyka TLS i poprawy czynności nerek; inhibitory pompy protonowej (omeprazol lub odpowiednik) w trakcie leczenia deksametazonem; u wszystkich pacjentów z objawami litycznego zniszczenia kości lub osteopenią zdecydowanie zaleca się jednoczesne stosowanie terapii poprawiającej zdrowie kości; w trakcie leczenia deksametazonem należy rozważyć profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovenci* (PJP)
- Inne dozwolone terapie: leki przeciwwirusowe, odpowiednie postępowanie medyczne w przypadku hiperglikemii, zapobieganie zaparciom (np. odpowiednie nawodnienie, dieta bogata w błonnik i środki zmiękczające stolec, jeśli konieczne), profilaktyczne leki przeciwwymiotne, z wyjątkiem kortykosteroidów, czynniki stymulujące tworzenie kolonii, erytropoetyna oraz transfuzja płytek krwi i krwinek czerwonych, loperamid zalecany w leczeniu biegunki, począwszy od momentu wystąpienia pierwszego wodnistego stolca. (nie zaleca się profilaktycznego stosowania loperamidu), odpowiednie nawodnienie zalecane w profilaktyce choroby nerek związanej ze szpiczakiem, dożylne immunoglobuliny mogą być podawane według uznania badacza zgodnie z lokalnymi wytycznymi, np. gdy niskie stężenie IgG w surowicy może powodować nawracające infekcje górnych dróg oddechowych

CANDOR (NCT03158688; publikacje *Dimopoulos 2020, Quach 2021, Siegel 2021, Usmani 2022, Landgren 2022*)	
▪ Leczenie zabronione: równoczesna terapia z lekiem przeciwnowotworowym (dostępnym na rynku lub będącym w fazie badań) lub napromieniowaniem dużych rezerw szpiku kostnego w celach paliatywnych lub terapeutycznych; długotrwałe stosowanie kortykosteroidów w chorobach nienowotworowych (np. astma, nieswoiste zapalenie jelit) równoważne dawce deksametazonu >4,0 mg/dobę lub prednizonu >20 mg/dobę; ▪ kortykosteroidy podawane krótkoterminowo (do 2 tygodni) w stanach nienowotworowych są dozwolone pod warunkiem, że skumulowana dawka wynosi <40 mg na tydzień odpowiednika deksametazonu; w przypadku konieczności krótkotrwałego stosowania kortykosteroidów przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub w skumulowanej dawce >40 mg na tydzień odpowiednika deksametazonu, należy skontaktować się z monitorem medycznym ▪ plazmafereza zabroniona w każdym momencie podczas przyjmowania leczenia; w przypadku osób wymagających plazmaferezy podczas leczenia w ramach badania należy najpierw podjąć wszelkie próby udokumentowania stanu choroby wg kryteriów IMWG, leczenie w ramach badania należy przerwać, a pacjent przejdzie do LTFU (długoterminowa obserwacja)	
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ rrMM: nawrotowy lub oporny po ostatnim leczeniu ▪ choroba mierzalna, zdefiniowana przez spełnianie ≥1 z wymienionych kryteriów (w okresie 21 dni przed randomizacją): – IgG MM: stężenie paraproteiny monoklonalnej (białka M) w surowicy ≥1,0 g/dl – IgA, IgD, IgE MM: stężenie białka M w surowicy krwi ≥0,5 g/dl – stężenie białka M w moczu ≥200 mg/24 h – u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy lub moczu: wolny łańcuch lekki w surowicy (SFLC) ≥100 mg/l (zaangażowany łańcuch lekki) i nieprawidłowy współczynnik kappa lambda w surowicy ▪ przynajmniej PR na ≥1 wcześniejszą linię terapii ▪ ≥1 i ≤3 wcześniejsze linie terapii MM (indukcja z lub bez przeszczepu szpiku kostnego z lub bez terapii podtrzymującej jest uważana za jeden schemat) ▪ wcześniejsza terapia karfilzomibem jest dozwolona, pod warunkiem wyst. ≥ PR na ostatnią terapię karfilzomibem, nie zakończono leczenia karfilzomibem z powodu wyst. AEs, nie wystąpił nawrót choroby w ciągu 60 dni od odstawienia karfilzomibu i okres przerwy od ostatniej dawki karfilzomibu do podania 1. dawki tego leku w ramach badania wynosi ≥6 mies. (w trakcie 6 mies. przerwy w leczeniu karfilzomibem, pacjenci mogą otrzymać leczenie podtrzymujące lekami, które nie są inhibitorami proteasomu ani przeciwciałami CD38) ▪ wcześniejsza terapia przeciwciałem CD38 jest dozwolona, pod warunkiem wyst. ≥ PR na ostatnią terapię przeciwciałem CD38+, nie zakończono leczenia przeciwciałem CD38 z powodu wyst. AEs, nie wystąpił nawrót choroby w ciągu 60 dni od odstawienia przeciwciała CD38 i okres przerwy od ostatniej dawki przeciwciała CD38 do podania 1. dawki tego leku w ramach badania wynosi ≥6 mies. ▪ LVEF ≥40%, ocena przez echokardiogram przezklatkowy (TTE) ▪ wiek ≥18 lat ▪ status ECOG 0-2 ▪ Odpowiednia czynność wątroby w ciągu 21 dni przed randomizacją: – bilirubina <1,5×GGN – AST i ALT <2,5×GGN ▪ ANC ≥1×10^9/l w ciągu 21 dni przed randomizacją (badania przesiewowe powinny być niezależne od czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów przez ≥2 tyg.) ▪ hemoglobina ≥80 g/l w ciągu 21 dni przed randomizacją (zabronione przetaczanie krwinek czerwonych ≥7 dni przed badaniem) ▪ płytki krwi ≥75×10^9/l u chorych z zajęciem szpiku kostnego przez szpiczaka wynosi <50%, w ciągu 21 dni przed randomizacją (≥50×10^9/l, jeśli stopień zajęcia szpiku kostnego przez szpiczaka wynosi ≥50%)) (zabronione przetaczanie płytek krwi ≥7 dni przed badaniem) ▪ CrCl of ≥20 ml/min w ciągu 21 dni przed randomizacją (wykluczano pacjentów dializowanych)

CANDOR (NCT03158688; publikacje *Dimopoulos 2020, Quach 2021, Siegel 2021, Usmani 2022, Landgren 2022*)	
	▪ kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego z krwi w ciągu 15 dni przed podaniem 1. dawki leku i ujemny wynik testu ciążowego z moczu w ciągu 24 godzin przed podaniem 1. dawki leku ▪ kobiety w wieku rozrodczym (FCBP): zgoda na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia w ramach badania i przez 30 dni po ostatniej dawce karfilzomibu lub 3 mies. po ostatniej dawce daratumumabu (którekolwiek jest dłuższe u chorych z grupy KdD; u chorych z grupy Kd- do 30 dni po ostatniej dawce karfilzomibu) ▪ mężczyźni aktywni seksualnie z FCBP: stos. prezerwatyw w trakcie badania i 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki karfilzomibu i/lub daratumumabu (chyba że mieli wykonaną wazektomię z medycznym potwierdzeniem sukcesu chirurgicznego) ▪ mężczyźni: zgoda na nieoddawanie nasienia w trakcie leczenia i przez 3 mies. po ostatnim podaniu karfilzomibu i/lub daratumumabu ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur w badaniu kobiety w wieku rozrodczym: definiowane są jako kobiety dojrzałe seksualnie, które: 1. nie przeszły histerektomii lub obustronnego wycięcia jajników lub 2. nie były naturalnie po menopauzie (brak miesiączki po leczeniu onkologicznym nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę) przez ≥12 kolejnych miesięcy (tj. miała miesiączkę w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 12 kolejnych miesięcy)
Kryteria wykluczenia	▪ makroglobulinemia Waldenströma ▪ szpiczak mnogi IgM ▪ zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, gammapatia monoklonalna, zmiany skórne) ▪ białaczka plazmocytowa lub krążące komórki plazmatyczne >2,0×109/l przy standardowym różnicowaniu ▪ zespół mielodysplastyczny ▪ amyloidoza pierwotna (pacjenci ze szpiczakiem mnogim z bezobjawowym odkładaniem się płytek amyloidowych stwierdzonym w biopsji byliby kwalifikowani, jeśli spełnione są wszystkie inne kryteria) ▪ immunoterapia o potencjalnym działaniu przeciwszpiczakowym w ciągu 21 dni przed randomizacją ▪ chemioterapia zatwierdzonym lub badanym lekiem przeciwnowotworowym w ciągu 21 dni przed randomizacją ▪ leczenie glikokortykosteroidami w ciągu 14 dni przed randomizacją, które przekracza skumulowaną dawkę 160 mg deksametazonu lub równoważną dawkę innych kortykosteroidów ▪ radioterapia ogniskowa w ciągu 7 dni przed randomizacją ▪ radioterapia rozległego pola obejmującego znaczną objętość szpiku kostnego w ciągu 21 dni przed randomizacją (tj. wcześniejsze napromienianie musiało obejmować <30% szpiku kostnego) ▪ przeciwskazania do stos. deksametazonu ▪ alergia na Capistol (pochodną cyklodekstryny używaną w celu zwiększenia rozpuszczalności karfilzomibu) ▪ przeciwwskazania do stosowania daratumumabu lub któregokolwiek z jego składników: alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja na mannitol, przeciwciała monoklonalne lub ludzkie białka lub substancje pomocnicze lub znana nadwrażliwość na produkty pochodzenia ssaczego ▪ udział w badaniu RCT 3 fazy (aktualnie lub w przeszłości) sponsorowanym przez firmę Janssen (z wyjątkiem pacjentów w grupie kontrolnej, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu) ▪ duży zabieg chirurgiczny (z wyjątkiem kyfoplastyki) w ciągu 28 dni przed randomizacją ▪ nietolerancja nawodnienia z powodu istniejącej wcześniej niewydolności płuc lub serca ▪ czynna zastoinowa niewydolność serca (klasa III do IV według NY-HA), objawowe niedokrwienie, niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG, QTc > 470 ms w EKG w trakcie skryningu, choroba osierdzia lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 4 miesięcy przed randomizacją ▪ rozlana naciekowa choroba płuc, rozpoznane nadciśnienie płucne ▪ inne nowotwory złośliwe w okresie 5 lat, z wyjątkiem: – odpowiednio leczony rak szyjki macicy *in situ* bez objawów choroby – rak przewodowy piersi *in situ* z pełną resekcją chirurgiczną (tj. z ujemnymi marginesami) i bez cech choroby

CANDOR (NCT03158688; publikacje *Dimopoulos 2020, Quach 2021, Siegel 2021, Usmani 2022, Landgren 2022*)

– leczony rak rdzeniasty lub brodawkowaty tarczycy

– odpowiednio leczony nieczerniakowy rak skóry lub złośliwa plama soczewicowata (*lentigo maligna*) bez objawów choroby

– odpowiednio leczony nieinwazyjny rak brodawkowaty urotelialny lub rak *in situ*

– podobne stany nowotworowe z przewidywanym >95% 5-letnim przeżyciem wolnym od choroby

– nowotwór złośliwy leczony z zamiarem wyleczenia i bez stwierdzonej obecnej czynnej choroby przez ≥3 lata przed randomizacją i uznawany przez lekarza prowadzącego za obarczony niskim ryzykiem nawrotu

- aktywne zakażenie w ciągu 14 dni przed randomizacją wymagające ogólnoustrojowych antybiotyków, leków przeciwwirusowych (z wyjątkiem terapii przeciwwirusowej skierowanej na WZW B) lub przeciwgrzybiczych (taka infekcja musi zostać całkowicie wyleczona przed rozpoczęciem leczenia w badaniu)
- wysięk opłucnowy wymagający nakłucia klatki piersiowej w ciągu 14 dni przed randomizacją
- wodobrzusze wymagające paracentezy w ciągu 14 dni przed randomizacją
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, def. jako średnie ciśnienie skurczowe >159 mmHg lub rozkurczowe >99 mmHg pomimo optymalnego leczenia (mierzone zgodnie z wytycznymi ESH/ESC 2013)
- rozpoznana POChP z wartością należnej FEV1 <50%
- potwierdzona wartość należnej FEV1 <50%
- stwierdzona umiarkowana lub ciężka przewlekła astma w ciągu ostatnich 2 lat lub obecnie występująca niekontrolowana astma dowolnej klasyfikacji lub w czasie badań przesiewowych FEV1 < 50% (dopuszczano osoby z kontrolowaną astmą przerywaną lub kontrolowaną łagodną astmą przewlekłą)
- istotna neuropatia (stopnia 3 do 4) w ciągu 14 dni przed randomizacją
- marskość wątroby
- stwierdzone zakażenie wirusem HIV
- aktywne WZW B lub WZW C
  (włączano pacjentów z wykrywalnym wirusem HBV lub HCV reagujących na terapię przeciwwirusową oraz pacjentów uzyskujących SVR)
- stosowanie leku lub wyrobu medycznego będącego w fazie badań w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania
  (inne procedury badawcze podczas udziału w badaniu są wykluczone)
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w trakcie badania lub w ciągu ≤30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku
- obecna choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (*graft-vs-host disease*)
- leczenie immunosupresyjne z powodu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, nawet jeśli choroba ustąpiła
- autologiczny przeszczep komórek macierzystych <90 dni przed randomizacją
- allogeniczny przeszczep komórek macierzystych <100 dni przed randomizacją
- szczepienie żywymi atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tygodni przed randomizacją
- znany lub podejrzewany brak możliwości przestrzegania harmonogramu wizyt kontrolnych lub innych warunków protokołu
- jakiekolwiek inne klinicznie istotne zaburzenia, stany lub choroby (z wyjątkiem opisanych powyżej), które w opinii badacza lub lekarza firmy Amgen (w przypadku konsultacji) mogłyby stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa uczestnika lub ingerować w ocenę, procedury lub ukończenie badania

Charakterystyka populacji^	Wiek, mediana (IQR) [lata]	Mężczyźni, n (%)	Status ECOG, n (%)	Ryzyko cytogenetyczne, n (%)	Liczba wcześniejszych linii terapii, mediana (IQR)
KdD, N=312	64,0 (57; 70)	177 (57%)	0-1: 295 (95%) 2: 15 (5%)	Wysokie: 48 (15%) Standardowe: 104 (33%)	2,0 (1; 2)
Kd, N=154	64,5 (59; 71)	91 (59%)	0-1: 147 (95%) 2: 7 (5%)	Wysokie: 26 (17%) Standardowe: 52 (34%)	2,0 (1; 2)

CANDOR (NCT03158688; publikacje *Dimopoulos 2020, Quach 2021, Siegel 2021, Usmani 2022, Landgren 2022*)

Wyjściowe różnice między grupami	Grupy dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych – jedyne istotne różnice: większy odsetek chorych z wcześniejszym przeszczepieniem komórek macierzystych w grupie KdD vs Kd, 1695 (63%) vs 75 (49%), i mniejszy odsetek pacjentów w wieku ≥75 lat w grupie KdD vs Kd, 28 (9%) vs 22 (14%).

Przepływ chorych dane przedstawiono w postaci: n (%)	0,1	Randomizacja (ITT)	Otrzymanie leczenia (bezpieczeństwo)	odcięcie danych: 15.06.2020 [*Usmani 2022*] Zakończenie leczenia karfilzomibem ogółem	karfilzomibem PD	karfilzomibem AEs	karfilzomibem dec. pacj.	karfilzomibem inne	daratumumabem ogółem	daratumumabem PD	Kontynuacja badania	Zakończenie badania
KdD	569	312 (100)	308 (98,7)	223 (71,5)	95 (30,4)	67 (21,5)	28 (9,0)	33 (10,6)	197 (63)	112 (36)	199 (63,8)	113 (36,2)
Kd		154 (100)	153 153 (99,3)	124 (80,5)	70 (45,5)	29 (18,8)	11 (7,1)	14 (9,1)	×	×	88 (28,2)	66 (42,8)
Ogółem		466 (100)	461 (98,9)	347 (74,5)	165 (35,4)	96 (20,6)	39 (8,4)	47 (10,1)			287 (61,6)	179 (38,4)

Wyniki

<u>Analiza skuteczności</u>, KdD vs Kd, N= 312 vs N=154

Czas leczenia

- analiza główna (*Dimopoulos 2020, Siegel 2021, Quach 2021*) [odcięcie danych: 14.07.2019]: KdD: mediana 70,1 tyg. (IQR: 28,1; 77,1); Kd: mediana 40,3 tyg. (IQR: 15,3; 71,4)
- analiza uaktualniona (*Usmani 2022, Landgren 2022*) [odcięcie danych: 15.06.2020]: mediana 18,3 mies. (IQR: 6,5; 28,0); Kd: mediana 9,3 mies. (IQR: 3,5; 21,5)

PFS

- analiza główna: mediany NO (NO; NO) vs 15,8 (12,1; NO), HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,85), p = 0,0027
- analiza uaktualniona: mediany 28,6 (22,7; NO) vs 15,2 (11,1; 19,9), HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,78), p < 0,0001
- 18-miesięczne PFS (*Dimopoulos 2020*): 62% (95% CI: 55,4%; 67,1%) vs 43% (95% CI: 32,4%; 52,8%)

OS

- analiza główna: mediany NO (NO; NO) vs NO (NO; NO), HR = 0,75 (95% CI: 0,49; 1,13), p = 0,1672
- analiza uaktualniona: mediany NO (NO; NO) vs NO (NO; NO)
- 18-miesięczne OS (*Dimopoulos 2020*): 80% (74,6%; 84,2%) vs 74% (65,9%; 81,1%)

TTP

- analiza główna: mediany NO (NO; NO) vs 17,5 (13,2; NO)
- analiza uaktualniona: mediany NO (28,1; NO) vs 15,7 (12,0; 21,7), HR = 0,50 (95% CI: 0,37; 0,67)

Czas do kolejnej linii leczenia lub zgonu

- analiza uaktualniona: mediany NO (NO; NO) vs 33,2 (33,2; NO), HR = 0,73 (95% CI: 0,53; 1,01)

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)

- analiza główna: 84,3% (95% CI: 79,8%; 88,1%) vs 74,7% (95% CI: 67,0%; 81,3%), OR = 1,9 (95% CI: 1,2; 3,1), p = 0,0080; czas do uzyskania ORR: mediana (IQR) 1,0 (0,99; 1,09) vs 1,0 (0,99; 1,94) miesięcy, mediana czasu trwania ogólnej odpowiedzi (95% CI): NO (NO; NO) vs 16,6 (13,9; NO) miesięcy
- analiza uaktualniona: 84,3% (95% CI: 79,8%; 88,1%) vs 72,7% (95% CI: 65,0%; 79,6%), OR = 2,15 (95% CI: 1,3; 3,5)

Odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-)

- wyniki jedynie dla analizy głównej
- CR MRD-: 43/312 (13,8%) vs 5/154 (3,3%)
- CR MRD- po 12 miesiącach: 12,5% (95% CI: 9,0%; 16,7%) vs 1,3% (95% CI: 0,2%; 4,6%), OR = 11,3 (95% CI: 2,7; 47,5), p < 0,0001

CANDOR (NCT03158688; publikacje *Dimopoulos 2020, Quach 2021, Siegel 2021, Usmani 2022, Landgren 2022*)

- MRD- po 12 miesiącach: 17,6% (95% CI: 13,6%; 22,3%) vs 3,9% (95% CI: 1,4%; 8,3%), OR = 5,8 (95% CI: 2,4; 14,0), p < 0,0001

Poszczególne kategorie odpowiedzi:

- CR (analiza główna): 89/312 (28,5%) vs 16/154 (10,4%), mediana czasu do uzyskania CR (IQR): 8,4 (6,2; 11,9) vs 7,0 (5,5; 9,8) miesięcy
- VGPR lub lepsza (analiza główna): 216/312 (69,2%) vs 75/154 (48,7%)
- Choroba stabilna lub progresja (analiza główna): 23/312 (7,4%) vs 22/154 (14,3%)
- CR lub sCR (analiza uaktualniona): 103/312 (33,0%) vs 20/154 (13,0%)
- VGPR lub lepsza (analiza uaktualniona): 216/312 (69,2%) vs 73/154 (47,4%)

Średnia zmiana wyniku wskaźnika GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30 (n = 281 vs n = 128)

- Ogółem: 1,95 vs 1,89, MD = 0,06 (95% CI:-2,39; 2,50)
- Cykl 3: 0,78 vs 1,35, MD = -0,57 (95% CI:-3,14; 2,01)
- Cykl 6: 1,34 vs 1,43, MD = -0,10 (95% CI:-2,55; 2,35)
- Cykl 9: 1,89 vs 1,52, MD = 0,37 (95% CI:-2,10; 2,84)
- Cykl 12: 2,45 vs 1,61, MD = 0,84 (95% CI:-1,81; 3,49)
- Cykl 15: 3,00 vs 1,69, MD = 1,31 (95% CI:-1,63; 4,25)
- Cykl 18: 3,55 vs 1,78, MD = 1,78 (95% CI:-1,55; 5,11)
- Cykl 21: 4,11 vs 1,86, MD = 2,25 (95% CI:-1,53; 6,02)
- Cykl 24: 4,66 vs 1,95, MD = 2,72 (95% CI:-1,55; 6,98)

Odsetek pacjentów z istotną poprawą jakości życia

- Ogółem: 155/281 (55,2%) vs 55/128 (43,0%), OR = 1,65 (95% CI: 1,10; 2,45)
- Cykl 3: 68/262 (26,0%) vs 28/124 (22,6%), OR = 1,2 (95% CI: 0,7; 1,9)
- Cykl 6: 74/244 (30,3%) vs 24/96 (25,0%), OR = 1,2 (95% CI: 0,7; 2,1)
- Cykl 9: 69/203 (34,0%) vs 11/79 (13,9%), OR = 3,0 (95% CI: 1,5; 6,0)
- Cykl 12: 61/188 (32,5%) vs 13/65 (20,0%), OR = 1,9 (95% CI: 0,9; 3,7)
- Cykl 15: 59/164 (36,0%) vs 13/53 (24,5%), OR = 1,6 (95% CI: 0,8; 3,3)
- Cykl 18: 46/141 (32,6%) vs 9/49 (18,4%), OR = 1,9 (95% CI: 0,9; 4,3)
- Cykl 21: 12/43 (27,9%) vs 1/11 (9,1%), OR = 3,0 (95% CI: 0,4; 52,2)
- Cykl 24: 3/9 (33,3%) vs 1/2 (50,0%), OR = 1,0 (95% CI: 0,0; 29,8)

Analiza bezpieczeństwa, KdD vs Kd, N=308 vs N=153

Analiza główna, kategorie zdarzeń niepożądanych:

- Jakiekolwiek AEs: 306/308 (99,4%) vs 147/153 (96,1%)
- AEs ≥3 stopnia: 253/308 (82,1%) vs 113/153 (73,9%)
- SAEs: 173/308 (56,2%) vs 70/153 (45,8%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia ogółem: 69/308 (22,4%) vs 38/153 (24,8%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia karfilzomibem: 65/308 (21,1%) vs 33/153 (21,6%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia daratumumabem: 28/308 (9,1%)
- AEs prowadzące do zmniejszenia dawki stosowanych leków: 119/308 (38,6%) vs 53/153 (34,6%)
- AEs prowadzące do zmniejszenia dawki karflizomibu: 77/308 (25,0%) vs 30/153 (19,6%)
- AEs prowadzące do opóźnienia dawki daratumumabu: 88/308 (28,6%)
- AEs prowadzące do zgonu: 30/308 (9,7%) vs 8/153 (5,2%)

Analiza główna, poszczególne zdarzenia niepożądane hematologiczne (bez względu na stopień nasilenia; ≥3 stopnia nasilenia):

- Trombocytopenia: 115/308 (37,3%) vs 45/153 (29,4%); 75/308 (24,4%) vs 25/153 (16,3%)
- Niedokrwistość: 101/308 (32,8%) vs 48/153 (31,4%); 51/308 (16,6%) vs 22/153 (14,4%)

CANDOR (NCT03158688; publikacje *Dimopoulos 2020, Quach 2021, Siegel 2021, Usmani 2022, Landgren 2022*)

- Neutropenia: 43/308 (14,0%) vs 15/153 (9,8%); 26/308 (8,4%) vs 9/153 (5,9%)
- Limfopenia: 27/308 (8,8%) vs 12/153 (7,8%); 21/308 (6,8%) vs 11/153 (7,2%)

Analiza główna, poszczególne zdarzenia niepożądane niehematologiczne (bez względu na stopień nasilenia; ≥3 stopnia nasilenia):

- Nadciśnienie tętnicze: 94/308 (30,5%) vs 42/153 (27,5%); 54/308 (17,5%) vs 20/153 (13,1%)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych: 90/308 (29,2%) vs 35/153 (22,9%); 8/308 (2,6%) vs 2/153 (1,3%)
- Biegunka: 97/308 (31,5%) vs 22/153 (14,4%); 12/308 (3,9%) vs 1/153 (0,7%)
- Zmęczenie: 75/308 (24,4%) vs 28/153 (18,3%); 24/308 (7,8%) vs 7/153 (4,6%)
- Duszność: 61/308 (19,8%) vs 34/153 (22,2%); 12/308 (3,9%) vs 4/153 (2,6%)
- Zapalenie płuc: 55/308 (17,9%) vs 19/153 (12,4%); 41/308 (13,3%) vs 13/153 (8,5%)

Analiza główna, poszczególne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania (bez względu na stopień nasilenia; ≥3 stopnia nasilenia):

- Zakażenia dróg oddechowych: 225/308 (73,1%) vs 84/153 (54,9%); 89/308 (28,9%) vs 24/153 (15,7%)
- Zakażenia wirusowe: 63/308 (20,5%) vs 22/153 (14,4%); 19/308 (6,2%) vs 3/153 (2,0%)
- Neuropatia obwodowa: 53/308 (17,2%) vs 13/153 (8,5%); 3/308 (1,0%) vs 0/153 (0,0%)
- Reakcje związane z wlewem daratumumabu: 56/308 (18,2%); 7/308 (2,3%)
- Niewydolność serca: 23/308 (7,5%) vs 16/153 (10,5%); 12/308 (3,9%) vs 13/153 (8,5%)
- Ostra niewydolność nerek: 18/308 (5,8%) vs 12/153 (7,8%); 9/308 (2,9%) vs 10/153 (6,5%)
- Choroba niedokrwienna serca: 13/308 (4,2%) vs 5/153 (3,3%); 9/308 (2,9%) vs 4/153 (2,6%)

Analiza uaktualniona, kategorie zdarzeń niepożądanych:

- Jakiekolwiek AEs: 307/308 (99,7%) vs 148/153 (96,7%)
- AEs ≥3 stopnia: 268/308 (87,0%) vs 116/153 (75,8%)
- SAEs: 194/308 (63,0%) vs 76/153 (49,7%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia karfilzomibem: 80/308 (26,0%) vs 34/153 (22,2%)
- AEs prowadzące do zmniejszenia dawki karflizomibu: 90/308 (29,2%) vs 34/153 (22,2%)
- AEs prowadzące do zgonu: 27/308 (8,8%) vs 7/153 (4,6%)
- AEs prowadzące do zgonu uznane za związane z leczeniem: 5/308 (1,6%) vs 0/153 (0,0%)

Analiza uaktualniona, poszczególne zdarzenia niepożądane (bez względu na stopień nasilenia; ≥3 stopnia nasilenia):

- Biegunka: 110/308 (35,7%) vs 26/153 (17,0%); 15/308 (4,9%) vs 1/153 (0,7%)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych: 100/308 (32,5%) vs 36/153 (23,5%); 12/308 (3,9%) vs 2/153 (1,3%)
- Nudności: 59/308 (19,2%) vs 22/153 (14,4%); 0/308 (0,0%) vs 1/153 (0,7%)
- Gorączka: 65/308 (21,1%) vs 25/153 (16,3%); 6/308 (2,0%) vs 1/153 (0,7%)
- Niedokrwistość: 109/308 (35,4%) vs 49/153 (32,0%); 53/308 (17,2%) vs 23/153 (15,0%)
- Kaszel: 54/308 (17,5%) vs 30/153 (19,6%); 0/308 (0,0%) vs 0/153 (0,0%)
- Zmęczenie: 78/308 (25,3%) vs 29/153 (19,0%); 24/308 (7,8%) vs 7/153 (4,6%)
- Duszność: 67/308 (21,8%) vs 36/153 (23,5%); 14/308 (4,6%) vs 4/153 (2,6%)
- Ból pleców: 56/308 (18,2%) vs 16/153 (10,5%); 7/308 (2,3%) vs 2/153 (1,3%)
- Zapalenie oskrzeli: 57/308 (18,5%) vs 19/153 (12,4%); 9/308 (2,9%) vs 2/153 (1,3%)
- Bezsenność: 62/308 (20,1%) vs 17/153 (11,1%); 15/308 (4,9%) vs 3/153 (2,0%)
- Wymioty: 46/308 (14,9%) vs 13/153 (8,5%); 1/308 (0,3%) vs 0/153 (0,0%)
- Nadciśnienie tętnicze: 109/308 (35,4%) vs 46/153 (30,1%); 65/308 (21,1%) vs 23/153 (15,0%)
- Ból głowy: 44/308 (14,3%) vs 19/153 (12,4%); 3/308 (1,0%) vs 1/153 (0,7%)
- Trombocytopenia: 117/308 (38,0%) vs 45/153 (29,4%); 76/308 (24,7%) vs 25/153 (16,3%)
- Skurcze mięśni: 38/308 (12,3%) vs 18/153 (11,8%); 2/308 (0,7%) vs 2/153 (1,3%)
- Obrzęk obwodowy: 36/308 (11,7%) vs 14/153 (9,2%); 1/308 (0,3%) vs 1/153 (0,7%)

CANDOR (NCT03158688; publikacje *Dimopoulos 2020, Quach 2021, Siegel 2021, Usmani 2022, Landgren 2022*)

- Zapalenie płuc: 75/308 (24,4%) vs 23/153 (15,0%); 54/308 (17,5%) vs 14/153 (9,2%)

Analiza uaktualniona, poszczególne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania (bez względu na stopień nasilenia; ≥3 stopnia nasilenia):

- Zakażenia dróg oddechowych: 240/308 (77,9%) vs 88/153 (57,5%); 104/308 (33,8%) vs 25/153 (16,3%)
- Reakcje w miejscu iniekcji: 139/308 (45,1%) vs 48/153 (31,4%); 44/308 (14,3%) vs 8/153 (5,2%)
- Neuropatia obwodowa: 60/308 (19,5%) vs 14/153 (9,2%); 6/308 (2,0%) vs 0/153 (0,0%)
- Neutropenia: 47/308 (15,3%) vs 15/153 (9,8%); 29/308 (9,4%) vs 10/153 (6,5%)
- Niewydolność serca: 27/308 (8,8%) vs 17/153 (11,1%); 12/308 (3,9%) vs 13/153 (8,5%)
- Ostra niewydolność nerek: 23/308 (7,5%) vs 13/153 (8,5%); 10/308 (3,3%) vs 10/153 (6,5%)
- Zakażenie wirusowe: 73/308 (23,7%) vs 24/153 (15,7%); 21/308 (6,8%) vs 3/153 (2,0%)

Uwagi

- Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6), do grup KdD i Kd w stosunku 2:1, za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego; Czynniki stratyfikacji: stadium wg ISS (stadium 1 lub 2 vs 3), wcześniejsza ekspozycja na inhibitor proteasomu (tak vs nie), liczba wcześniejszych linii terapii (1 vs ≥2), wcześniejsza terapia przeciwciałem CD38 (tak vs nie)
- Zaślepienie: brak; Badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji. Ale: ocena odpowiedzi lub progresji choroby wykonywana była centralnie przez sponsora w sposób zaślepiony, zgodnie z kryteriami IMWG-URC
- Źródła danych dla daty odcięcia: 14.07.2019
  - *Dimopoulos 2020*: Wyniki analizy głównej (*primary analysis*)
  - *Quach 2021*: Zaplanowana wcześniej analiza w podgrupach (*pre-planned*) na podstawie liczby wcześniejszych linii terapii (1 vs ≥2);
  - A także analiza *post-hoc* w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszej ekspozycji lub oporności na bortezomib/iksazomib lub lenalidomid
  - *Siegel 2021*: Analiza HRQoL [kwestionariusz EORTC QLQ-C30]
- Źródła danych dla daty odcięcia: 15.06.2020
  - *Usmani 2022*: Uaktualniona analiza skuteczności i bezpieczeństwa po ok. 11 dodatkowych miesięcy obserwacji; Analiza była zaplanowana wcześniej (*pre-planned*) jako analiza *interim* dla OS, ale w momencie odcięcia danych do analizy dane wciąż były niedojrzałe
  - Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie ryzyka cytogenetycznego:
    wysokie ryzyko: t(4; 14), t(14; 16) or del(17p13) [FISH lub seqFISH]
    standardowe ryzyko: brak tych mutacji u pacjentów z ważnymi wynikami
- W ramach badania prowadzono również analizy w wybranych podgrupach chorych, które ogółem potwierdzały wyniki analizy w populacji ogólnej i nie odnotowano istotnych interakcji danej podgrupy z ocenianym efektem

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[redacted]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis metodyki badania *CANDOR*, opis analizy MAIC (porównanie równoważności schematów karfilzomibu), opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[redacted]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opis skuteczności i bezpieczeństwa badania *CANDOR*, opis analizy MAIC (porównanie KdD vs DVd oraz PVd), badania w toku, opis dodatkowego bezpieczeństwa, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[redacted]	Opis badań bez randomizacji, opis badań wtórnych, charakterystyka pierwotnych badań klinicznych uwzględnionych w analizie, skróty oraz piśmiennictwo
[redacted]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. 25
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 26
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. 27
Tabela 4. Kryteria PICOS. 28
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe). 33
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe). 34
Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (schemat KdD) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. 36
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania *CANDOR*, schemat KdD vs Kd58. 45
Tabela 9. Publikacje prezentujące wyniki badania *CANDOR* uwzględnione w raporcie, schemat KdD vs Kd58. 46
Tabela 10. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *CANDOR*. 47
Tabela 11. Przepływ pacjentów w badaniu *CANDOR*. 48
Tabela 12. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *CANDOR* według narzędzia RoB2 49
Tabela 13. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *CANDOR*. 53
Tabela 14. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *CANDOR*. 58
Tabela 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniu *CANDOR*. 61
Tabela 16. Opis interwencji stosowanych w badaniu *CANDOR*. 64
Tabela 17. Szczegółowy schemat podawania leków w badaniu *CANDOR*. 66
Tabela 18. Modyfikacja dawkowania leków w badaniu *CANDOR*. 66
Tabela 19. Premedykacja i leczenie towarzyszące (dozwolone i zabronione) – w badaniu *CANDOR*. 67
Tabela 20. Czas leczenia na poszczególnych etapach badania *CANDOR*. 69
Tabela 21. Definicje punktów końcowych ocenianych w ramach badania *CANDOR*. 70
Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); KdD vs Kd; badanie *CANDOR*. 73
Tabela 23. Przeżycie wolne od progresji choroby w wybranych podgrupach chorych, uaktualniona analiza; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*). 78
Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS); KdD vs Kd; badanie *CANDOR*. 81
Tabela 25. Czas do progresji choroby (TTP); KdD vs Kd; badanie *CANDOR*. 81

Tabela 26. Czas do progresji choroby (TTP) w dłuższym okresie obserwacji, analiza w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 82
Tabela 27. Czas do kolejnej linii leczenia, KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 84
Tabela 28. Czas do kolejnej linii leczenia, analiza w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 84
Tabela 29. Czas do kolejnej progresji lub zgonu, KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 86
Tabela 30. Czas do kolejnej progresji lub zgonu, analiza w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 86
Tabela 31. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR); KdD vs Kd; badanie *CANDOR*. 89
Tabela 32. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Quach 2021*). 90
Tabela 33. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 92
Tabela 34. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*). 93
Tabela 35. Odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-); KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Dimopoulos 2020*). 97
Tabela 36. Odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-) po 12 miesiącach leczenia, w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Quach 2021*). 98
Tabela 37. Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie; KdD vs Kd; badanie *CANDOR*. 100
Tabela 38. Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Quach 2021*). 101
Tabela 39. Odpowiedź CR, sCR oraz VGPR w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 106
Tabela 40. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*). 109
Tabela 41. Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*). 112
Tabela 42. Odpowiedź częściowa (PR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*). 115
Tabela 43. Zmiany wskaźnika GHS/QoL; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Siegel 2021*). 118
Tabela 44. Klinicznie istotna poprawa jakości życia; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Siegel 2021*). 120
Tabela 45. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR*. 121
Tabela 46. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, analiza z dopasowaniem względem ekspozycji na leczenie; KdD vs Kd; badanie *CANDOR*. 123
Tabela 47. Hematologiczne zdarzenia niepożądane; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Dimopoulos 2020*). 124

Tabela 48. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Dimopoulos 2020*). 125
Tabela 49. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Dimopoulos 2020*). 126
Tabela 50. Poszczególne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 128
Tabela 51. Poszczególne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania w stopniu nasilenia ≥3; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 130
Tabela 52. [redacted] 136
Tabela 53. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza MAIC; KdD vs DVd, populacja ITT (*Weisel 2022*). 139
Tabela 54. [redacted] 140
Tabela 55. [redacted] 143
Tabela 56. [redacted] 147
Tabela 57. [redacted] 150
Tabela 58. [redacted] 151
Tabela 59. Zdarzenia niepożądane występujące u 5% chorych lub więcej w kohortach KdD przed i po dopasowaniu MAIC, w porównaniu z kohortą DVd (*Weisel 2022*). 151
Tabela 60. [redacted] 152
Tabela 61. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza MAIC; KdD vs PVd, populacja chorych otrzymujących wcześniej leczenie lenalidomidem (*Chari 2021*). 156
Tabela 62. [redacted] 156
Tabela 63. [redacted] 159
Tabela 64. [redacted] 160
Tabela 65. Charakterystyka metodyki badania *EQUULEUS* (*Chari 2019*). 162
Tabela 66. Przepływ pacjentów w badaniu *EQUULEUS* (*Chari 2019*). 162
Tabela 67. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *EQUULEUS* (*Chari 2019*). 164
Tabela 68. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *EQUULEUS* (*Chari 2019*). 165

Tabela 69. Charakterystyka interwencji podawanej chorym w badaniu *EQUULEUS* (*Chari 2019*). 166
Tabela 70. Ocena skuteczności klinicznej karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) w badaniu *EQUULEUS* (*Chari 2019*). 169
Tabela 71. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) w badaniu *EQUULEUS* (*Chari 2019*) – pierwszorzędowy punkt końcowy. 172
Tabela 72. Reakcje związane z infuzją (IRRs) podczas wszystkich infuzji w badaniu *EQUULEUS* (*Chari 2019*). 173
Tabela 73. Charakterystyka metodyki badania *Terpos 2021*. 175
Tabela 74. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *Terpos 2021*. 176
Tabela 75. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *Terpos 2021*. 178
Tabela 76. Charakterystyka interwencji podawanej chorym w badaniu *Terpos 2021* 179
Tabela 77. Ocena bezpieczeństwa karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD) w porównaniu do karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w badaniu *Terpos 2021*. 182
Tabela 78. Porównanie metodyki badań *CANDOR* i *EQUULEUS (Leleu 2021)*. 184
Tabela 79. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne grup KdD56 BIW i KdD70 QW z uwzględnieniem dopasowania (*propensity score*) (*Leleu 2021*). 186
Tabela 80. Przepływ pacjentów w badaniach *CANDOR* i *EQUULEUS (Leleu 2021)*. 187
Tabela 81. Ocena skuteczności – ORR i PFS, analiza bez dopasowania i z dopasowaniem (*Leleu 2021*). 188
Tabela 82. Ocena skuteczności – ORR i PFS, analiza bez dopasowania i z dopasowaniem (*Leleu 2021*). 189
Tabela 83. Ocena skuteczności – ORR, analiza wrażliwości (*Leleu 2021*). 189
Tabela 84. Ocena skuteczności – PFS, analiza wrażliwości (*Leleu 2021*). 190
Tabela 85. Ocena bezpieczeństwa (*Leleu 2021*). 191
Tabela 86. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych, *ChPL Kyprolis 2022*. 193
Tabela 87. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Kyprolis. 200
Tabela 88. Badania w toku oceniające schemat KdD u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym. 202
Tabela 89. Schemat KdD56 (dawkowanie zalecane w *ChPL Kyprolis 2022* i *FDA 2020*) i KdD70 (dawkowanie dopuszczane przez *FDA 2020*). 223
Tabela 90. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2. 226
Tabela 91. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2. 228
Tabela 92. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. 228
Tabela 93. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. 229
Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2. 229

Tabela 95. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2 230
Tabela 96. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. 230
Tabela 97. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. 231
Tabela 98. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. 231
Tabela 99. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*) 232
Tabela 100. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*) 233
Tabela 101. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*) 236
Tabela 102. Ocena badania *CANDOR* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby. 242
Tabela 103. Ocena badania *CANDOR* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: odpowiedź na leczenie. 243
Tabela 104. Ocena badania *CANDOR* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie całkowite. 245
Tabela 105. Ocena badania *CANDOR* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: bezpieczeństwo. 247
Tabela 106. Ocena badania *CANDOR* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: bezpieczeństwo. 249
Tabela 107. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie. 252
Tabela 108. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. 267
Tabela 109. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 268
Tabela 110. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. 269
Tabela 111. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *CANDOR*. 271

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. 42
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *CANDOR*. 51
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Dimopoulos 2020*). 75
Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), uaktualniona analiza w podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 77
Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby w wybranych podgrupach chorych, uaktualniona analiza; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*). 80
Wykres 6. Czas do progresji choroby (TTP) w dłuższym okresie obserwacji, analiza w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 83
Wykres 7. Czas do kolejnej linii leczenia, analiza w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 85
Wykres 8. Czas do kolejnej linii leczenia lub zgonu, analiza w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 88
Wykres 9. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Quach 2021*). 91
Wykres 10. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 93
Wykres 11. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*). 96
Wykres 12. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Quach 2021*). 99
Wykres 13. Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Quach 2021*). 105
Wykres 14. Odpowiedź CR, sCR oraz VGPR w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Usmani 2022*). 108
Wykres 15. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*). 111
Wykres 16. Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*). 114
Wykres 17. Odpowiedź częściowa (PR) w wybranych podgrupach chorych; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Landgren 2022*). 117
Wykres 18. Zmiana wyniku wskaźnika GHS/QoL w wybranych podgrupach; KdD vs Kd; badanie *CANDOR* (*Siegel 2021*). 119

Wykres 19. [redacted] 138
Wykres 20. [redacted] 138
Wykres 21. [redacted] 139
Wykres 22. [redacted] 142
Wykres 23. [redacted] 142
Wykres 24. [redacted] 143
Wykres 25. [redacted] 145
Wykres 26. [redacted] 146
Wykres 27. [redacted] 146
Wykres 28. [redacted] 148
Wykres 29. [redacted] 149
Wykres 30. [redacted] 149
Wykres 31. [redacted] 154
Wykres 32. [redacted] 155
Wykres 33. [redacted] 155
Wykres 34. [redacted] 158
Wykres 35. [redacted] 158
Wykres 36. [redacted] 159

Piśmiennictwo

[redacted]

[redacted]

[redacted]

AOTMiT 121/2022 AOTMiT. Zlecenie 121/2022. yprolis, Carfilzomibum, Proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1, fiol. proszku, kod GTIN: 05909991298470,Kyprolis, Carfilzomibum, Proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1, fiol. proszku, kod GTIN: 05909991256388, orazKyprolis, Carfilzomibum, Proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1, fiol. proszku, kod GTIN: 05909991298463. Wskazanie: w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Podstawa prawna zlecenia MZ: art. 35 ust. 1 ust. ref.

AOTMiT 2016 Wytyczne 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/wytyczne-hta-2/

APD Kyprolis KdD 2023 Analiza problemu decyzyjnego: Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem. Aestimo, Kraków 2023.

Arnall 2022 Arnall JR, Maples KT, Harvey RD, Moore D. Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma: A Review of Clinical Applicability and Operational Considerations. Ann Pharmacother 2022; 56(8):927-940

Botta 2021 Botta C, Martino EA, Conticello C, Mendicino F, Vigna E, Romano A, Palumbo GA, Cerchione C, Martinelli G, Morabito F, Di Raimondo F, Gentile M. Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. Front Oncol 2021; 11

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.

Chari 2019 Chari A, Martinez-Lopez J, Mateos MV, Bladé J, Benboubker L, Oriol A, Arnulf B, Rodriguez-Otero P, Pineiro L, Jakubowiak A, de Boer C, Wang J, Clemens PL, Ukropec J, Schecter J, Lonial S, Moreau . Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2019; 134(5):421-431

Chari 2021 Chari A, Dimopoulos M-A, Beksac M, Leleu X, Weisel K, Richter J, Dirnberger F, Iskander K, Yusuf A, Mikhael J. P-191: Comparison of efficacy outcomes for Carfilzomib plus Dexamethasone and Daratumumab (KdD) versus Pomalidomide plus Bortezomib and Dexamethasone (PVd) and D-Pd in relapsed or refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leukemia 2021; 21:S142

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: 10.03.2023 r.

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.
Dancey 2004	Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. Lung Cancer. 2004;43(2):183-194.
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). doi: 10.1007/s00277-022-04792-0
Dimopoulos 2020	Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Yang H, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, Usmani S. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2020; 396(10245):186-197
Dubey 2020	Dubey AP, Khatri S, Maggo S, Singh N, Sharma . Daratumumab plus carfilzomib: An optimistic approach in relapsed/refractory multiple myeloma. Indian J Med Paediatr Oncol 2020; 41(6):846-849
EMA 2023	European Medicine Agency. Kyprolis (karfilzomib). Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyprolis Data ostatniego dostępu: 10.03.2023
EudraVigilance 2023	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp on-line pod adresem: https://www.adrreports.eu/pl/index.html, data ostatniej aktualizacji danych na stronie: 4.03.2023 Data ostatniego dostępu: 10.03.2023
FDA 2020	FDA approves carfilzomib and daratumumab with dexamethasone for multiple myeloma. Dostępne online pod adresem: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-carfilzomib-and-daratumumab-dexamethasone-multiple-myeloma Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 r.
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: 10.03.2023
FDA 2023	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: 10.03.2023
Higgins 2022	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook
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.

Landgren 2022 Landgren O, Weisel K, Rosinol L, Touzeau C, Turgut M, Hajek R, Mollee P, Kim JS, Shu N, Hu X, Li C, Usmani S. Subgroup analysis based on cytogenetic risk in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the CANDOR study. Br J Haematol 2022; 198(6):988-993

Leleu 2021 Leleu X, Beksac M, Chou T, Dimopoulos M, Yoon SS, 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 (70mg/m(2)), 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

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.

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.

Mohyuddin 2021 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

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.

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.

Page 2021 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

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: 10.03.2023

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: 10.03.2023

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: 10.03.2023

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: 10.03.2023

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: 10.03.2023

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: 10.03.2023

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: 10.03.2023

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: 10.03.2023

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: 10.03.2023

PRAC 2023 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 06-09 February 2023. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 10.03.2023

Quach 2021 Quach H, Nooka A, Samoylova O, Venner CP, Kim K, Facon T, Spencer A, Usmani SZ, Grosicki S, Suzuki K, Delimpasi S, Weisel K, Obreja M, Zahlten-Kumeli A, Mateos M. Carfilzomib, dexamethasone and daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma: results of the phase III study CANDOR by prior lines of therapy. Br J Haematol 2021; 194(4):784-788

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 2021 Siegel D, Weisel K, Zahlten-Kumeli A, Medhekar R, Ding B, Leleu . Health-related quality of life outcomes from the CANDOR study in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2021; 62(12):3002-3010

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.

Terpos 2021 Terpos E, Stamatelopoulos K, Makris N, Georgiopoulos G, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Laina A, Eleutherakis-Papaiakovou E, Fotiou D, Kanellias N, Malandrakis P, Delialis D, Andreadou I, Kastritis E, Dimopoulos M. Daratumumab May Attenuate Cardiac Dysfunction Related to Carfilzomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Prospective Study. Cancers (Basel) 2021; 13(20)

URPL 2023 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: http://urpl.gov.pl/pl

Data ostatniego dostępu: 10.03.2022

Usmani 2022 Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Gavriatopoulou M, Oriol A, Rabin N, Nooka A, Qi M, Beksac M, Jakubowiak A, Ding B, Zahlten-Kumeli A, Yusuf A, Dimopoulos . Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2022; 23(1):65-76

VigiAccess 2023 VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. http://www.vigiaccess.org/

Data ostatniego dostępu: 10.03.2023

Weisel 2022 Weisel K, Nooka AK, Terpos E, Spencer A, Goldschmidt H, Dirnberger F, DeCosta L, Yusuf A, Kumar . Carfilzomib 56mg/m(2) twice-weekly in combination with dexamethasone and daratumumab (KdD) versus daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone (DVd): a matching-adjusted indirect treatment comparison. Leuk Lymphoma 2022; 63(8):1887-1896

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.