

Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawrotowym lub opornym szpiczakiem
mnogim – analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, luty 2019



SPIS TREŚCI

Spis treści.....	2
Indeks skrótów.....	6
Streszczenie	10
1. Metodyka	15
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	15
1.2. Pytanie kliniczne.....	16
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	17
1.4. Metody identyfikacji badań.....	18
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	18
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	19
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	20
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	21
1.6. Ocena jakości danych	21
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	21
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	23
1.7. Analiza ilościowa	23
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	23
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	23
1.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	24
1.8. Porównanie pośrednie	24
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3. Wyniki wyszukiwania publikacji	36
4. Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) vs lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – Analiza efektywności klinicznej – porównanie z głównym komparatorem	40
4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	40
4.2. Wyniki porównania z głównym komparatorem	41
4.3. Porównanie schematów Kd vs Rd (<i>unadjusted comparison</i>)	42
4.3.1. Skuteczność kliniczna.....	42
4.3.2. Bezpieczeństwo	47
5. Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) vs bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza efektywności klinicznej- porównanie z dodatkowym komparatorem	50
5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	50
5.2. Porównanie bezpośrednie schematów Kd vs Vd, czas trwania leczenia – do momentu progresji choroby – badanie ENDEAVOR.....	50
5.2.1. Skuteczność kliniczna.....	51
5.2.2. Bezpieczeństwo	56
5.3. Porównanie schematów Kd vs Vd, - Kd stosowany do momentu progresji choroby i Vd – ograniczony do 8 cykli.....	75

5.4. Porównanie pośrednie – Kd (badanie ENDEAVOR) vs Vd (skorygowany czas leczenia bortezomibem – 8 cykli).....	79
5.5. Wyniki wyszukiwania publikacji	81
6. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej schematu Karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – Badanie ARROW.....	83
6.1. Podsumowanie dodatkowej oceny skuteczności	85
7. Poszerzona ocena bezpieczeństwa schematu karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim.....	87
7.1. Cel.....	87
7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	87
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kyprolis®	88
7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji przedstawionych na stronach FDA, MHRA, EMA, UMC i URPL	94
7.5. [REDACTED]	94
7.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.....	95
8. Wnioski.....	98
9. Ograniczenia	102
10. Dyskusja.....	103
10.1. Wyszukiwanie.....	103
10.2. Wybór komparatora.....	104
10.3. Wiarygodność zewnętrzna	105
10.4. Wiarygodność wewnętrzna.....	106
10.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	107
11. Załączniki	108
11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla karfilzomib i deksametazon	108
11.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatorów	112
11.3. Diagram wyszukiwania publikacji.....	116
11.4. Skuteczność Kd (badanie ENDEAVOR – analiza w subpopulacjach).....	118
11.5. Charakterystyka badań klinicznych– karfilzomib	123
11.6. Charakterystyka badań klinicznych – lenalidomid	126
11.7. Charakterystyka badań dla schematu Rd oraz ocena ich homogenności z badaniem klinicznym ENDEAVOR	130
11.8. Charakterystyka badań dla schematu Pd oraz ocena ich homogenności z badaniem klinicznym ENDEAVOR	133
11.9. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy głównej	135
11.10. Formularze ekstrakcji danych.....	137
11.10.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	137
11.10.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	137
11.10.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	138
11.10.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	138
11.10.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	139
11.10.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	139
12. Piśmiennictwo	140

13. Spis tabel	146
14. Spis wykresów	148

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy

ZLECENIODAWCA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
WYKONAWCA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE] www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	[REDAKTOWANE]	

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Opracowanie strategii wyszukiwania• Selekcja badań do analizy• Ekstrakcja danych• Metodyka• Analiza wyników• Synteza jakościowa i ilościowa wyników• Poszerzona ocena bezpieczeństwa
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Streszczenie i wnioski• Dyskusja i ograniczenia• Poszerzona ocena bezpieczeństwa• Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynator prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

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

INDEKS SKRÓTÓW

ACS	Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. <i>American Cancer Society</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASH	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. <i>American Society of Haematology</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplant</i>)
BBD	schemat bendamustyna + bortezomib + deksametazon
BCRP	białko oporności raka piersi (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>)
BEN	bendamustyna
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BLD	schemat bendamustyna + lenalidomid + deksametazon
BOR	bortezomib
BTD	schemat bendamustyna + talidomid + deksametazon
BTP	schemat bendamustyna + talidomid + prednizon
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRAB	hiperkalcemia (ang. <i>calcium</i>), niewydolność nerek (ang. <i>renal insufficiency</i>), niedokrwistość (ang. <i>anemia</i>), zmiany kostne (ang. <i>bones</i>)
CTCAE	wspólne kryteria terminologiczne (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CVZ	Holenderski Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego (hol. <i>College voor Zorgverzekeringen</i>)
CYK	cyklofosfamid
DAR	daratumumab
DEX	deksametazon
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DMA	Duńska Agencja Leków (ang. <i>Danish Medicines Agency</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi
DOT	czas leczenia
DOX	doksorubicyna
DT-CE	schemat talidomid + deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd

DT-PACE	schemat talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd
EDAP	schemat etopozyd + cisplatyna + deksametazon + Ara-C
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
ELO	elotuzumab
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HC	Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Health Canada</i>)
HR	hazard ratio
HRQoL	jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IL	Interleukina
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>International Staging System</i>)
IXA	iksazomib
KAR	karfilzomib
Kd	schemat karfilzomib + deksametazon
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LEN	lenalidomid
MEL	melfalan
MGUS	gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> , łac. <i>myeloma plasmocytium</i> , <i>myeloma multiplex</i>)
MR	minimalna odpowiedź
MRD	choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MY20	kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów ze szpiczakiem
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGF	cytometria następnej generacji (ang. <i>next generation flow</i>)
NGS	sekwencjonowanie następnej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpiło dane zdarzenie niepożądane u jednego z nich (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił oceniany punkt końcowy u jednego z nich (ang. <i>number needed to treat</i>)
OATP	polipeptydy transportujące aniony organiczne (ang. <i>organic-anion-transporting polypeptide</i>)
ODD	baza leków (ang. <i>Open Drug Database</i>)
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PAN	panobinostat
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
Pd	schemat pomalidomid + deksametazon
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>)
PICOS	populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
POM	pomalidomid
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRE	prednizon
PSUR	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie Leku (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTAC	Nowozelandzki Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QLQ-C30	kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową
RCT	badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
Rd	schemat lenalidomid + deksametazon
R-ISS	Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>Revised International Staging System</i>)
RRMM	nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi (ang. <i>relapsed or refractory multiple myeloma</i>)

RTG	rentgenogram
RVd	schemat lenalidomid + bortezomib + deksametazon
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (szw. <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i>)
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>)
SD	stabilizacja choroby
sFLC	stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (ang. <i>serum free light chains</i>)
SLiM CRAB	Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym: 60 (ang. <i>sixty</i>), łańcuchy lekkie (ang. <i>light chains</i>), rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>) hiperkalcemia (ang. <i>calcium</i>), niewydolność nerek (ang. <i>renal insufficiency</i>), niedokrwistość (ang. <i>anemia</i>), zmiany kostne (ang. <i>bones</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMM	szpiczak tłący się (ang. <i>smouldering myeloma</i>)
TAL	talidomid
TK	tomografia komputerowa
TLV	Szwedzka agencja HTA (szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>)
TTNT	czas do następnego leczenia
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Vd	schemat bortezomib + deksametazon
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i>)
VTd	schemat bortezomib + deksametazon + talidomid

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Kyprolis® (substancja czynna: karfilzomib) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Amgen Biotechnologia sp. z o. o.*

Metodyka

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

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

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Agregację wyników przeprowadzono przy użyciu arkusza kalkulacyjnego Microsoft Office Excel 2013.

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



Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

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

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano osiem przeglądów systematycznych oceniających analizowaną interwencję w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim. Dwie odnalezione metaanalizy sieciowe *van Beurden-Tan 2017* i *Armoiry 2018* nie zostały włączone do przeglądu ze względu na niespełnienie kryteriów wyszukiwania (*Armoiry 2018* nie został zakwalifikowany jako przegląd systematyczny, natomiast *van Beurden-Tan 2017* nie spełnia kryterium daty publikacji). Ostatecznie do analizy efektywności klinicznej schematu Kd włączono 4 przeglądy systematyczne, natomiast do poszerzonej oceny bezpieczeństwa 2 przeglądy.

W wyniku systematycznego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) z wybranymi komparatorami: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) oraz pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Zidentyfikowano natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne *ENDEAVOR*, bezpośrednio porównujące efekty leczenia schematem Kd z terapią bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w analizowanej populacji pacjentów. Odnaleziono także badanie *ARROW*, którego celem było porównanie efektywności klinicznej i bezpieczeństwa schematu Kd w dawce

70 mg/m² raz tygodniowo lub 27 mg/m² dwa razy tygodniowo. Nie spełnia ono jednak kryteriów włączenia (zgodnie z PICOS), ze względu na odmienne niż w ChPL dawkowanie leku. Badanie *ARROW* zostało jednak uwzględnione w ramach dodatkowej analizy, gdyż pokazuje ważny aspekt modyfikacji dawkowania, który ma uzasadnienie kliniczne i jest korzystny dla pacjenta.

W związku z powyższym, zdecydowano się na przeprowadzenie przeglądu opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne oraz metaanalizy) dla jednostki chorobowej nawrotowy lub oporny szpiczak mnogim, który umożliwiłby zidentyfikowanie badań klinicznych pozwalających na wykonanie analizy pośredniej Kd vs Rd przez wspólną grupę referencyjną (Vd) lub analizy sieciowej oraz analizy pośredniej Kd vs Pd przez wspólną grupę referencyjną (Vd) lub analizy sieciowej.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu systematycznym dla karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim zidentyfikowano przeglądy systematyczne stanowiące źródło informacji o wszystkich dostępnych badaniach klinicznych w analizowanej jednostce chorobowej. Należą do nich następujące publikacje: *Maiese, 2018* oraz *Luo, 2018*.

W żadnym z powyższych przeglądów systematycznych nie zidentyfikowano badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem grupy referencyjnej bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) dla porównania Kd vs Rd oraz Kd vs Pd. Analizując dostępne dane dla komparatorów, nie odnaleziono również prób klinicznych pozwalających na wykonanie analizy sieciowej.

Na dalszym etapie prac analitycy wykonali uzupełniający przegląd baz informacji medycznej, mający na celu zidentyfikowanie najnowszych dostępnych badań klinicznych, które nie zostały uwzględnione w odnalezionych przeglądach systematycznych (*Maiese, 2018; Lou, 2018*); ze względu na przedział czasowy w jakim wyszukiwania zostały przeprowadzone przez powyższych autorów publikacji. Posłużono się w tym celu strategią wyszukiwania opublikowaną w przeglądzie *Maiese, 2018*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania uzupełniającego nie zidentyfikowano żadnych nowych badań klinicznych dla analizowanej interwencji. Odnaleziono natomiast jedno badanie dla komparatora – pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (*ELOQUENT-3* (Pd vs EPd)), jednak nie umożliwia ono w dalszym ciągu przeprowadzenia porównania pośredniego oraz analizy sieciowej dla schematów Kd vs Rd oraz Kd vs Pd.

Żadne z zidentyfikowanych badań dla terapii pomalidomidem nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu. Badanie *MM-003* zostało przeprowadzone na największej liczbie pacjentów (N=455), jednakże eksperyment uwzględniał osoby chore na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, które przyjęły co najmniej 2 linie leczenia oraz posiadały potwierdzoną oporność na bortezomib oraz lenalidomid. Powyższe kryteria włączenia do badania *MM-003* w znacznym stopniu zawężają populację pacjentów, która mogłaby zostać zestawiona z populacją chorych włączonych do badania *ENDEAVOR*. Mając na uwadze, aby porównanie interwencji zostało przeprowadzone w sposób rzetelny z uwzględnieniem najbardziej zbliżonych populacji pacjentów, stwierdzono, iż nie ma możliwości przedstawienia jakościowej analizy danych dla porównania Kd vs Pd z wykorzystaniem dostępnych badań klinicznych.

Dla wszystkich rozpatrywanych porównań (Kd vs Rd, Kd vs Vd i Kd vs Pd) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania Kd vs Vd zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badania dla Kd vs Rd nie umożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną Vd, jednak pozwalają na zastosowanie *adjusted* i *unadjusted comparison*. Z kolei badania zidentyfikowane dla analizy Kd vs Pd nie umożliwiają porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną Vd i ze względu na wysoką heterogeniczność badań dla tych dwóch interwencji (odmienne populacje pacjentów) nie pozwalają też na jakościową analizę danych.

Wyniki dla porównania Kd vs Rd



Jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z publikacji do badań klinicznych *ENDEAVOR* i *ASPIRE*, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w skuteczności obu schematów leczenia. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących schemat Kd wynosiła 189, podczas gdy w grupie Rd zmarło 267 osób. Wyniki te dotyczą jednak różnych okresów obserwacji. Mediana

przeżycia całkowitego dla schematu Kd w okresie obserwacji 37,5 miesięcy wynosiła 47,6 miesięcy. Natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Rd, obserwowanych przez dłuższy czas (mediana równa 67,1 miesiąca) OS był niższy i wynosił 40,4 miesięcy. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wśród pacjentów leczonych schematem Kd wynosiła 18,7 miesięcy i była dłuższa niż w grupie Rd dla wszystkich dostępnych okresów obserwacji.

Dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, wyższe odsetki dla schematu Kd w porównaniu z Rd odnotowano dla: całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR), odpowiedzi całkowitej lub lepszej, odpowiedzi całkowitej (CR), bardzo dobrej lub lepszej odpowiedzi częściowej oraz bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR). Warto ponadto zauważyć, że okres obserwacji dla odpowiedzi na leczenie był prawie trzykrotnie dłuższy w badaniu dla Rd (mediana równa 31,5 msc.) niż w badaniu dla Kd (mediana równa 11,9 msc.).

Analizując wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych dla schematów Kd oraz Rd można zauważyć porównywalny dla obu schematów leczenia czas trwania odpowiedzi (21,3 vs 21,2 msc.) oraz czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (1,1 vs 1,0 msc.). Mimo dłuższego okresu leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (mediana 57 tyg.), czas do następnego leczenia był krótszy (mediana 24,4 msc.) niż w badaniu *ENDEAVOR*, gdzie pacjenci przyjmowali Kd przez 48 tygodni, a następne leczenie rozpoczęli po 26,3 miesiącach. Dodatkowo, przeżycie całkowite od momentu progresji choroby również było dłuższe w populacji pacjentów leczonych Kd niż Rd (21,5 vs 14 msc.).

Na podstawie zestawienia danych dla Kd i Rd można zaobserwować porównywalny profil bezpieczeństwa obu interwencji w zakresie takich punktów końcowych jak przerwanie badania ogółem, z powodu określonych przyczyn oraz zgonów w wyniku zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane ogółem w każdym stopniu nasilenia wystąpiły u 99% pacjentów stosujących schemat Kd, natomiast Rd u 97,9%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą anemia, biegunka, gorączka, duszności, zmęczenie i nadciśnienie. Niewydolność serca (≥ 3 stopnia) wystąpiła u 6% pacjentów w grupie Kd i u 2,1% w Rd, a ostra niewydolność nerek u odpowiednio 6% i 3,3% leczonych. Ciężkie zdarzenia niepożądane rozpoznano u 59% pacjentów z grupy Kd i u 53,7% z grupy Rd.

Wyniki dla porównania Kd vs Vd

Wyniki porównania Kd vs Vd wskazują, że schemat Kd istotnie wydłuża czas przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu ze schematem Vd (mediana OS wynosiła 47,6 miesięcy (95% CI: 42,5; NA) dla Kd w porównaniu z 40,0 miesiącami (95% CI: 32,6; 42,3) dla Vd; HR=0,79 (95%CI: 0,65; 0,96), p=0,01). Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących schemat Kd wynosiła 189, podczas gdy w grupie Vd zmarło 209 osób. Stosowanie Kd wpływa również na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu w czasie o 47% w porównaniu do terapii Vd (HR=0,53 (95%CI: 0,44; 0,65), p<0,0001). Różnica w medianach PFS wynosiła 18,7 msc. i 9,4 msc. odpowiednio dla Kd i Vd.

Dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, wyższe odsetki dla schematu Kd w porównaniu z Vd odnotowano dla: całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR), odpowiedzi całkowitej lub lepszej, odpowiedzi całkowitej (CR), bardzo dobrej lub lepszej odpowiedzi częściowej oraz bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR). Czas leczenia był dłuższy u pacjentów przyjmujących Kd, natomiast obydwa schematy były stosowane do momentu progresji choroby. Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie był taki sam w obu badanych grupach i wynosił 1,1 miesięcy. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była znacząco dłuższa u chorych stosujących Kd w porównaniu z pacjentami leczonymi Vd i wynosiła odpowiednio 21,3 i 10,4 miesięcy. Przedstawione dane wskazują na zdecydowanie lepszą odpowiedź na leczenie u pacjentów stosujących schemat Kd, szczególnie istotne jest ponad dwukrotne wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy Vd.

W celu przedstawienia danych dla porównania schematów Kd vs Vd, najlepiej odzwierciedlających obecną praktykę kliniczną, zdecydowano się na analizę wyników zawartych w abstrakcie *Ludwig, 2018*. Uwzględniają one czas trwania leczenia bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem dla 8 cykli, czyli krócej niż w badaniu *ENDEAVOR*, gdzie schemat Vd podawany jest do momentu progresji choroby. Dawkowanie schematu Vd przez maksymalnie 8 cykli jest zgodne z dawkowaniem rejestracyjnym opisanym w charakterystyce produktu leczniczego.

Ocenę efektywności klinicznej na podstawie punktu końcowego czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla porównania schematów Kd i Vd oparto na danych z badania *ENDEAVOR* (data odcięcia 10.11.2014) oraz *CASTOR* (data odcięcia 30.08.2017). W celu oszacowania PFS dla terapii Vd trwającej 8 cykli wykorzystano metodę modelowania. Uzyskane wyniki wskazują, że czas trwania leczenia schematem Vd ma istotny wpływ na czas przeżycia wolny od progresji choroby

(PFS). W przypadku stosowania schematu Vd przez 8 cykli, ryzyko wystąpienia progresji jest większe w porównaniu z terapią Kd, niż obserwowane w badaniu ENDEAVOR, gdzie Vd przyjmowano do momentu progresji choroby.

Uwzględnienie w analizie długości leczenia bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem ograniczającego się do 8 cykli jest niezwykle istotne ze względu na zgodność z zalecanym dawkowaniem w charakterystyce produktu leczniczego. Również NICE dokonał przeglądu dostępnych danych na temat klinicznej i kosztowej efektywności działania karfilzomibu, gdzie zwrócił uwagę na fakt, iż właściwym jest ograniczenie czasu trwania leczenia bortezomibem w modelu do 8 cykli, gdyż jest to zgodne z praktyką kliniczną NHS oraz z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu dla bortezomibu. Analiza pośrednia przeprowadzona przez NICE (Kd stosowany do momentu progresji choroby vs Vd stosowany przez 8 cykli) wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii karfilzomibem dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu. Wyniki dla badania ENDEAVOR, pochodzące z publikacji *Dimopoulos 2016*, wskazują na 47% niższe ryzyko progresji choroby lub zgonu, natomiast dane z porównania pośredniego NICE wskazują na 61% niższe ryzyko u chorych przyjmujących Kd w porównaniu do grupy Vd.

Dodatkowym argumentem, potwierdzającym zasadność stosowania Vd przez 8 cykli jest pozytywna opinia Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD). Analiza kliniczna opierała się na porównaniu efektywności klinicznej DVD vs Vd, wykorzystując wyniki z badania *CASTOR*, w którym leczenie Vd obejmowało nie więcej niż 8 cykli.

Powyższe dowody stanowią mocną argumentację dla potrzeby ograniczenia czasu leczenia schematem Vd do 8 cykli u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w związku z czym, wyniki uwzględniające skorygowany czas leczenia w badaniu ENDEAVOR powinny być brane pod uwagę przy ocenie efektywności klinicznej leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Vd wykazała, iż pacjenci stosujący karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem istotnie statystycznie ($p=0,015$) rzadziej przerywali leczenie ogółem w porównaniu z chorymi przyjmującymi bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem. Dla pozostałych punktów końcowych, takich jak przerwanie leczenia z powodu: progresji choroby, AEs, decyzji pacjenta, decyzji badacza, zgonu, wycofania zgody, niezgodności lub innych oraz przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic. Pacjenci przyjmujący Kd przerywali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych dużo później, niż chorzy włączeni do terapii Vd (6,8 vs 4,3 msc.). Liczba zgonów w obu badanych grupach nie różniła się istotnie statystycznie. Jedynie istotnie więcej zgonów miało miejsce z przyczyn nieznanych, w populacji chorych stosujących Vd.

Przeprowadzona analiza dla porównania Kd vs Vd wykazała istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa schematu Kd w ocenie zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia występujących u $\geq 5\%$ pacjentów (w obu grupach), w tym biegunki i neuropatii obwodowej. Neuropatia obwodowa, klasyfikowana także jako zdarzenie niepożądane o nasileniu ≥ 2 stopnia, występowała istotnie częściej u pacjentów stosujących bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z chorymi przyjmującymi Kd.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, gorączka oraz duszność występowały istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących Kd. Większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich AE w populacji pacjentów leczonych Kd może wynikać z dłuższego okresu leczenia – 12 vs 8 cykli, odpowiednio dla Kd i Vd.

Dane pochodzące z abstraktu *Ludwig 2018*, dotyczące bezpieczeństwa stosowania schematu Kd do momentu progresji choroby oraz Vd przez 8 cykli, wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W większości analizowanych punktów końcowych Kd uzyskał korzystniejsze wyniki mimo dłuższego okresu stosowania w porównaniu z komparatorem (schemat Vd stosowany przez 8 cykli).

Dodatkowa analiza efektywności klinicznej Kd

Wyniki badania *ARROW*, zaprezentowane w ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, wskazują na możliwe zastosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w innej dawce, niż ta zalecana w charakterystyce produktu leczniczego we wskazaniu RRMM. Karfilzomib 70 mg/m² w skojarzeniu z deksametazonem przyjmowany raz w tygodniu nie wpływa negatywnie na profil bezpieczeństwa, jednocześnie wydłużając czas przeżycia wolny od progresji.

Dawka karfilzomibu równa 56 mg/m² stosowana dwa razy w tygodniu jest obecnie rekomendowana i stosowana w praktyce klinicznej, jednak powyższe wyniki wskazują na możliwość ograniczenia wizyt pacjentów w szpitalu do jednej

tygodniowo, przy zachowaniu tych samych efektów zdrowotnych, a nawet lepszych biorąc pod uwagę przedstawione powyżej wyniki. W październiku 2018 roku FDA na podstawie wyników badania *ARROW* zatwierdziła kombinację karfilzomibu z deksametazonem stosowaną raz w tygodniu do leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim (RRMM).

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano także wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych dotyczących oceny bezpieczeństwa karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem: *Chari 2018* i *Shah 2018*.

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

Wnioski

Kluczowe znaczenie dla jakości życia pacjenta chorego na szpiczaka mnogiego ma wczesna diagnostyka i dostęp do optymalnego leczenia, które wydłuża znacznie czas życia pacjenta. Dzięki nowoczesnym terapiom, szpiczak mnogi z choroby nieuleczalnej staje się chorobą przewlekłą. Ważny jest jednak dostęp do coraz to nowszych terapii, ponieważ oporny i nawrotowy charakter szpiczaka sprawia, że dotychczas stosowane opcje terapeutyczne stają się z czasem nieskuteczne. Wprowadzenie nowych leków pozwala na poprawę głębokości uzyskiwanych odpowiedzi oraz wydłużenie okresu remisji i przeżycia chorych. Jednak mimo coraz wyższego odsetka całkowitych remisji, u większości pacjentów dochodzi z czasem do nawrotu choroby. Należy podkreślić, że obecnie refundowane w Polsce terapie odbiegają od standardów leczenia w USA czy Europie Zachodniej, co ma swoje odzwierciedlenie w prawie dwukrotnie krótszym czasie przeżycia polskich pacjentów, wynoszącym 6-7 lat.

Przedstawione w ramach niniejszej analizy wyniki efektywności schematu Kd wskazują na jego bardzo wysoką skuteczność w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, czasu bez progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Podsumowując, finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Kyprolis® zaspokoi występującą obecnie w tej populacji niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. unmet need) dając chorym szansę na dłuższe życie.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*), sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące etapy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [5].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

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

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Kyprolis® (substancja czynna: karfilzomib) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w terapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia, w porównaniu z obecnie stosowanym standardem leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Amgen Biotechnologia sp. z o.o.*

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli ≥ 18 r.ż. z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) stosowany w schemacie Kd (karfilzomib, deksametazon) dawkowanie, sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis®	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	<p>KOMPARATOR GŁÓWNY:</p> <ul style="list-style-type: none"> lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd); <p>KOMPARATOR DODATKOWY:</p> <ul style="list-style-type: none"> bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd); pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd); 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); czas do następnego leczenia (TTNT); przeżycie całkowite od momentu progresji choroby; czas trwania odpowiedzi (DOR); czas uzyskania odpowiedzi na leczenie; czas leczenia (DOT) całkowity odsetek odpowiedzi (ORR); odpowiedź całkowita lub lepsza; rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); odpowiedź całkowita (CR); bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa; bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); odpowiedź częściowa (PR); minimalna odpowiedź (MR); stabilizacja choroby (SD); progresja choroby (PD); jakość życia; <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas obserwacji; liczba cykli leczenia; zgony; przerwanie leczenia (ogółem, z podziałem na przyczyny); zdarzenia niepożądane (AEs); poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs); ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE). 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	<p><u>Analiza główna efektywności klinicznej – badania pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotne badania z randomizacją (RCT); • prospektywne badania kliniczne z lub bez grupy kontrolnej. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia tj. opisy przypadków, listy, komentarze, badania obserwacyjne, badania wtórne
	<p><u>Przegląd badań wtórnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne, metaanalizy spełniające kryteria PICO(S) co najmniej w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia tj. przeglądy niesystematyczne
	<p><u>Dodatkowa analiza skuteczności praktycznej i dodatkowa ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne; • profil bezpieczeństwa wg ChPL; • informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA; 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacja w języku polskim lub angielskim; • Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji[^] 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

[^]w przypadku braku dostępności aktualniejszych danych niż te zamieszczone w publikacjach pełnotekstowych, do przeglądu włączano także abstrakty

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

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib).

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w Rozdziale 11.1 oraz 11.2. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 29.01.2019.

Selekcja

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

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (P.K, K.M), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (A.G.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
 - Medline przez PubMed;
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov;
 - www.clinicaltrialsregister.eu.
- serwisy internetowe:
 - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*);
 - ASH (*American Society of Hematology*);
 - EMA (*European Medicine Agency*);
 - ESMO (*European Society of Medical Oncology*);
 - FDA (*Food and Drug Administration*);
 - URPLW MiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*).

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

W sytuacji nieodnalezienia badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranym komparatorem lub ograniczonych dowodów naukowych, w celu zidentyfikowania badań klinicznych dla wybranego komparatora na potrzeby analizy pośredniej lub sieciowej, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie przeglądów opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne oraz metaanalizy) dla jednostki chorobowej nawrotowy lub oporny szpiczak mnogim. Pod tym samym kątem analizowano również inne opracowania wtórne (artykuły poglądowe, czy też opracowania medycznych serwisów internetowych).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w rozdziale 11.1 oraz 11.2. Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 29.01.2019.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań została przeprowadzona na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS.

Na etapie selekcji publikacji zastosowano dodatkowo ograniczenia dotyczące języka publikacji (uwzględniano publikacje w języku angielskim oraz polskim). Nie zastosowano natomiast ograniczeń dotyczących komparatora, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów włączonych do badania. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA zamieszczono w załączniku 11.3.

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.01.2019 r. według strategii ustalonej przez format baz danych. Użyto następujących słów kluczowych: Carfilzomib OR Kyprolis.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* odnaleziono 173 badań. Spośród nich wstępnie zidentyfikowano 4 badania kliniczne spełniających wstępnie zdefiniowane kryteria włączenia do analizy (zgodnie ze schematem PICOS), z czego 3 posiadały status badań zakończonych (*completed*). W wyniku przeprowadzonej selekcji zidentyfikowano badania kliniczne o numerach: NCT02412878 (*ARROW*), NCT01677858 (*CHAMPION 1*), NCT01568866 (*ENDEAVOR*) oraz NCT03512353.

W wyniku przeszukiwania rejestru *clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono łącznie 50 badań, z czego dwa badania spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: *ARROW* (*EudraCT: 2014-005325-12*) oraz *ENDEAVOR* (*EudraCT: 2012-000128-16*).

Spośród odnalezionych badań, jedynie badanie NCT03512353 nie posiada publikacji. Poniżej w tabeli zestawiono informacje dotyczące tego badania.

Tabela 2. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT03512353	An Open-label Phase 2 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone To Assess Tolerability and Adherence in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma at US Community Oncology Centers	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia (N=75)	Kd: <u>dwa razy w tygodniu</u> : carfilzomib 20/56 mg/m ² oraz następnie <u>raz w tygodniu</u> 20 /70 mg/m ² Deksametazon (brak danych o dawkowaniu)	Badanie kliniczne II fazy	Badanie w toku – brak wyników

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

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

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci

losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [4], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

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

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

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

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

Dodatkowo, do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) [7, 8]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1) < 5 punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥ 9 punktów – przegląd o wysokiej jakości.

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 11.9.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [4, 9, 10, 11].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4] za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

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

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

1.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)

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

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

1.8. Porównanie pośrednie

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Różnice te należy przedstawić w formie tabelarycznego zestawienia. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne. Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic poszczególnych grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Zatem, w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997) [12]:

- ✓ sprecyzowane pytanie kliniczne,
- ✓ pełna strategia wyszukiwania,
- ✓ predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych,
- ✓ *critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań,
- ✓ prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

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

Aktualne wyszukiwanie badań w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 29 stycznia 2019 roku.

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA, w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. W niniejszym rozdziale ograniczono się również do przedstawienia najbardziej aktualnych przeglądów, tj. opublikowanych w 2018 r.

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano następujące przeglądy systematyczne:

- *Mushtaq A, Kapoor V, Latif A, Iftikhar A, Zahid U, McBride A, Abraham I, Riaz IB, Anwer F. Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2018; 125:1-11.;*
- *Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, Moreb JS Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials Oncotarget. 2018; 9(34): 23704 – 23717;*
- *Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmaki O, Bell J, Hawe E Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis Clin Ther. 2018; 40(3): 480 – 494;*
- *Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. Cancer Manag Res. 2018;10:2817-2823;*
- *Chari A, Stewart AK, Russell SD, Moreau P, Herrmann J, Banchs J, Hajek R, Groarke J, Lyon AR, Batty GN, Ro S, Huang M, Iskander KS, Lenihan D Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials Blood Adv. 2018; 2(13): 1633 – 1644;*

- *Shah C, Bishnoi R, et. al. Cardiotoxicity associated with carfilzomib: systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma. 2018;59(11):2557-2569. (Shah 2018b)*

Z uwagi na fakt, iż w przeglądach *Chari A 2018*, *Shah 2018b* analiza skoncentrowana była przede wszystkim na punktach końcowych z zakresu bezpieczeństwa, powyższe opracowania zostały opisane w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Ostatecznie, w niniejszym rozdziale opisano 4 zidentyfikowane opracowania wtórne: *Mushtaq 2018* [13], *Shah 2018* [14], *Maiese 2018* [15] oraz *Luo 2018* [16]. Charakterystykę włączonych przeglądów zamieszczono w Tabeli 1.

Tabela 1. Zestawienie i charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych dla karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Mushtaq 2018</p> <p>Źródło finansowania: National Cancer Institute Bethesda Podtyp badania: IB</p>	<p>Cel: Przegląd skuteczności i profilu toksyczności schematów opartych na karfilzomibie stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: styczeń 2007 – czerwiec 2017</p>	<p>Populacja: pacjenci z MM (NDMM lub RRRMM)</p> <p>Interwencje: karfilzomib stosowany pojedynczo lub w skojarzeniu z LEN i/lub DEX</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź całkowita (CR), rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR), zbliżona odpowiedź całkowita (nCR), bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), odpowiedź częściowa (PR), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS);</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT II lub III fazy; • przeszukiwane bazy: PubMed, EMBASE, Wiley Cochrane library, Scopus, Web of Science, CINAHL, and Clinicaltrials.gov • słowa kluczowe: "carfilzomib", "multiple myeloma", "multiple", "myeloma", • kryteria wykluczenia: badania I fazy, analiza tymczasowa (ang. <i>interim analysis</i>), badania nie skupiające się na karfilzomibie, niedostępność pełnego tekstu, duplikat badania, nie stanowi badania klinicznego; 	<p>Włączone badania: Do przeglądu zostało włączonych 15 badań dla populacji NDMM i 11 dla pacjentów z RRRMM.</p> <p>Pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim</p> <p>Dla terapii karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem zidentyfikowano 3 badania kliniczne: 1 badanie I/II fazy nierandomizowane, sprawdzające różne dawkowanie (Berenson, 2014), 1 badanie II fazy jednoramienne badające efektywność i profil bezpieczeństwa schematu Kd (Lendrvai, 2014) oraz 1 badanie RCT III fazy ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016a) stanowiące największą próbę kliniczną łączącą łącznie 929 pacjentów. W badaniu tym przeprowadzono porównanie typu head to head schematu Kd z Vd w populacji pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Badanie to włączono do analizy głównej niniejszego raportu. Co więcej dla eksperymentu ENDEAVOR w dodatkowych publikacjach przedstawiono analizę subpopulacji tj. pacjenci po jednej lekczeniu, po ≥ 2 liniach leczenia, stosujący uprzednio bortezomib, stosujący lenalidomid (Moreau, 2015), subpopulacje z podziałem na ryzyko cytogenetyczne (Chng, 2015) oraz ze względu na wiek (Ludwig, 2017).</p> <p>Wyniki: Publikacja Berenson, 2014 wskazuje, iż najczęściej występującymi skutkami ubocznymi stosowania karfilzomibu w dawce 70 mg/m² raz w tygodniu jest niedokrwistość (28%), małopłytkowość (22%) i neutropenia (10%). Natomiast AE ≥ 3 stopnia stanowiło zmęczenie (11%), nadciśnienie tętnicze (7%), zapalenie płuc (6%), uszkodzenie nerek (6%), duszności (5%), niewydolność serca (2%) oraz neuropatia obwodowa (1%). W publikacji Lendvai, 2014 u pacjentów stosujących karfilzomib w dawce 20/56 mg/m² u pacjentów, którzy byli leczeni uprzednio 5 terapiami przeciwnowotworowymi oceniono skuteczność na podstawie punktów końcowych VGPR, ORR oraz PFS wynoszących odpowiednio 23 – 33%, 55 – 67% oraz 4,1 – 7,7 mediana miesięcy. Najczęściej występującymi hematologicznymi skutkami</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Shah 2018 Źródło finansowania: Brak Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Analiza wskaźnika odpowiedzi na leczenie karfilizomibem pacjentów chorych na RRM, przeprowadzenie analizy w podgrupach.</p>	<p>Populacja: pacjenci z RRRM</p> <p>Interwencje: Karfilizomib stosowany pojedynczo lub w skojarzeniu</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź całkowita (CR), bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), odpowiedź częściowa (PR), progresja choroby</p>	<p>ubocznymi stopnia 3/4 były limfopenia (43%), małopłytkowość (32%), anemia (18%), leukopenia (18%), neutropenia (18%). Do pozostałych zalicza się nadciśnienie tętnicze (25%), zapalenie płuc (18%) i niewydolność serca (20%).</p> <p>W badaniu ENDEAVOR (<i>Dimopoulos, 2016</i>) analizowane punkty końcowe dla ogólnej badanej populacji pacjentów wynosiły dla: CR 11% vs 4%, VGPR 42% vs 22%, ORR 77% vs 63%, oraz PFS mediana miesięcy 18,7 vs 9,4 odpowiednio dla Kd vs Vd.</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa najczęściej występującym AE ≥ 3 stopnia była niedokrwistość (Kd: 14 % vs Vd: 10%) nadciśnienie tętnicze (Kd: 9% vs Vd: 3%), małopłytkowość (Kd: 8% vs Vd: 9%) i zapalenie płuc (Kd: 7% vs Vd: 8%). AE 2 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w populacji pacjentów leczonych Vd (32%) niż Kd (6%). Natomiast liczba poważnych AE i częstość występowania wielu AE była większa u osób stosujących schemat Kd. Analiza wyników w subpopulacjach (<i>Moreau, 2015; Chng, 2015; Ludwig, 2017</i>) wykazała poprawę przeżycia niezależnie od wieku, zastosowania przeszczepu, wcześniejszej stosowanej terapii, liczby uprzednio przyjmowanych linii leczenia oraz cytogenetyki.</p> <p>Wnioski: ENDEAVOR stanowi jedyne dostępne badanie dla karfilizomibu w skojarzeniu z deksametazonem porównujące bezpośrednio ze sobą schematy Kd i Vd. Opublikowane wyniki wskazują na lepszą skuteczność terapii Kd w porównaniu ze schematem Vd w leczeniu pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.</p>
<p>Shah 2018 Źródło finansowania: Brak Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Analiza wskaźnika odpowiedzi na leczenie karfilizomibem pacjentów chorych na RRM, przeprowadzenie analizy w podgrupach.</p>	<p>Populacja: pacjenci z RRRM</p> <p>Interwencje: Karfilizomib stosowany pojedynczo lub w skojarzeniu</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź całkowita (CR), bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), odpowiedź częściowa (PR), progresja choroby</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>Włączono do przeglądu 14 badań klinicznych obejmujących łącznie 2938 pacjentów z RRRM z czego w 4 badaniach zastosowano karfilizomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd). Kd był stosowany w jednym badaniu III fazy ENDEAVOR (<i>Dimopoulos, 2016</i>), jednym badaniu II fazy (<i>Badros, 2013</i>) oraz w dwóch badaniach I/II fazy (<i>Watanabe, 2016 i Berenson, 2016</i>).</p> <p>Wyniki:</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																		
	<p>Synteza wyników: przegląd (PD), stabilizacja choroby (SD), minimalna systematyczny z metaanalizą odpowiedzi (MR), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS), wyszukiwaniem: do stycznia 2017 roku</p>	<p>(PD), stabilizacja choroby (SD), minimalna odpowiedź (MR), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS), współczynnik korzyści klinicznych (CBR); mediana czasu trwania leczenia, mediana czasu do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi, mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi, zdarzenia niepożądane (AE);</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT II lub III fazy; • przeszukiwane bazy: PubMed, PubMed, Web of Science, clinicaltrials.gov, abstrakty konferencyjne z American Society of Clinical Oncology i American Society of Hematology. • słowa kluczowe: "carfilizomib", "Kyprolis", "PR-171", "cancer". • kryteria wykluczenia: badania I fazy, NDMM, SMM, Makroglobulinemia Waldenströma, nowotwory złośliwe narządów; <p>Język: ograniczenie do języka angielskiego</p>	<p>Badanie kliniczne ENDEAVOR przedstawia istotną statystycznie poprawę punktów końcowych takich jak PFS i OS u pacjentów stosujących karfilizomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w porównaniu ze schematem leczenia Vd. Szczegółowe wyniki dla punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnionych w 4 badaniach klinicznych dla schematu Kd przedstawiono w tabeli poniżej</p>																																																		
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="573 940 630 1234">Badania</th> <th data-bbox="573 940 630 1234">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="573 940 630 1234">Dawka leku</th> <th data-bbox="573 940 630 1234">Skuteczność</th> <th data-bbox="573 940 630 1234">Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="630 940 727 1234"><i>Dimopoulos, 2016 (ENDEAVOR)</i></td> <td data-bbox="630 940 727 1234"></td> <td data-bbox="630 940 727 1234">KAR: 20mg/m² (1, 2 dzień 1 cykl) następnie 56 mg/m²</td> <td data-bbox="630 940 727 1234"></td> <td data-bbox="630 940 727 1234">58 (13)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="727 940 784 1234"><i>Badros, 2013</i></td> <td data-bbox="727 940 784 1234">CR, n (%)</td> <td data-bbox="727 940 784 1234">KAR: 15 mg/m² (1 cykl) następnie 20 mg/m² (cykl 2)</td> <td data-bbox="727 940 784 1234"></td> <td data-bbox="727 940 784 1234">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="784 940 841 1234"><i>Watanabe, 2016</i></td> <td data-bbox="784 940 841 1234">CR, n (%)</td> <td data-bbox="784 940 841 1234">KAR: 20 mg/m² (dzień 1, 2 cyklu 1) następnie 27 mg/m²</td> <td data-bbox="784 940 841 1234"></td> <td data-bbox="784 940 841 1234">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="841 940 954 1234"><i>Berenson, 2016 (CHAMPION-1)</i></td> <td data-bbox="841 940 954 1234"></td> <td data-bbox="841 940 954 1234">KAR: 20 mg/m² (1 dzień cyklu 1) następnie 45 lub 56 lub 70 lub 88 mg/m²</td> <td data-bbox="841 940 954 1234"></td> <td data-bbox="841 940 954 1234">11 (11)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="954 940 1052 1234"><i>Dimopoulos, 2016 (ENDEAVOR)</i></td> <td data-bbox="954 940 1052 1234"></td> <td data-bbox="954 940 1052 1234">KAR: 20mg/m² (1, 2 dzień 1 cykl) następnie 56 mg/m²</td> <td data-bbox="954 940 1052 1234"></td> <td data-bbox="954 940 1052 1234">194 (42)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1052 940 1109 1234"><i>Badros, 2013</i></td> <td data-bbox="1052 940 1109 1234">VGPR, n (%)</td> <td data-bbox="1052 940 1109 1234">KAR: 15 mg/m² (1 cykl) następnie 20 mg/m² (cykl 2)</td> <td data-bbox="1052 940 1109 1234"></td> <td data-bbox="1052 940 1109 1234">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1109 940 1206 1234"><i>Watanabe, 2016</i></td> <td data-bbox="1109 940 1206 1234">VGPR, n (%)</td> <td data-bbox="1109 940 1206 1234">KAR: 20 mg/m² (dzień 1, 2 cyklu 1) następnie 27 mg/m²</td> <td data-bbox="1109 940 1206 1234"></td> <td data-bbox="1109 940 1206 1234">2 (4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1206 940 1263 1234"><i>Berenson, 2016 (CHAMPION-1)</i></td> <td data-bbox="1206 940 1263 1234"></td> <td data-bbox="1206 940 1263 1234">KAR: 20 mg/m² (1 dzień cyklu 1) następnie 45 lub 56 lub 70 lub 88 mg/m²</td> <td data-bbox="1206 940 1263 1234"></td> <td data-bbox="1206 940 1263 1234">34 (33)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1263 940 1320 1234"><i>Dimopoulos, 2016 (ENDEAVOR)</i></td> <td data-bbox="1263 940 1320 1234">ORR, n (%)</td> <td data-bbox="1263 940 1320 1234">KAR: 20mg/m² (1, 2 dzień 1 cykl) następnie 56 mg/m²</td> <td data-bbox="1263 940 1320 1234"></td> <td data-bbox="1263 940 1320 1234">356 (77)</td> </tr> </tbody> </table>	Badania	Punkt końcowy	Dawka leku	Skuteczność	Wyniki	<i>Dimopoulos, 2016 (ENDEAVOR)</i>		KAR: 20mg/m ² (1, 2 dzień 1 cykl) następnie 56 mg/m ²		58 (13)	<i>Badros, 2013</i>	CR, n (%)	KAR: 15 mg/m ² (1 cykl) następnie 20 mg/m ² (cykl 2)		0	<i>Watanabe, 2016</i>	CR, n (%)	KAR: 20 mg/m ² (dzień 1, 2 cyklu 1) następnie 27 mg/m ²		0	<i>Berenson, 2016 (CHAMPION-1)</i>		KAR: 20 mg/m ² (1 dzień cyklu 1) następnie 45 lub 56 lub 70 lub 88 mg/m ²		11 (11)	<i>Dimopoulos, 2016 (ENDEAVOR)</i>		KAR: 20mg/m ² (1, 2 dzień 1 cykl) następnie 56 mg/m ²		194 (42)	<i>Badros, 2013</i>	VGPR, n (%)	KAR: 15 mg/m ² (1 cykl) następnie 20 mg/m ² (cykl 2)		0	<i>Watanabe, 2016</i>	VGPR, n (%)	KAR: 20 mg/m ² (dzień 1, 2 cyklu 1) następnie 27 mg/m ²		2 (4)	<i>Berenson, 2016 (CHAMPION-1)</i>		KAR: 20 mg/m ² (1 dzień cyklu 1) następnie 45 lub 56 lub 70 lub 88 mg/m ²		34 (33)	<i>Dimopoulos, 2016 (ENDEAVOR)</i>	ORR, n (%)	KAR: 20mg/m ² (1, 2 dzień 1 cykl) następnie 56 mg/m ²		356 (77)
Badania	Punkt końcowy	Dawka leku	Skuteczność	Wyniki																																																	
<i>Dimopoulos, 2016 (ENDEAVOR)</i>		KAR: 20mg/m ² (1, 2 dzień 1 cykl) następnie 56 mg/m ²		58 (13)																																																	
<i>Badros, 2013</i>	CR, n (%)	KAR: 15 mg/m ² (1 cykl) następnie 20 mg/m ² (cykl 2)		0																																																	
<i>Watanabe, 2016</i>	CR, n (%)	KAR: 20 mg/m ² (dzień 1, 2 cyklu 1) następnie 27 mg/m ²		0																																																	
<i>Berenson, 2016 (CHAMPION-1)</i>		KAR: 20 mg/m ² (1 dzień cyklu 1) następnie 45 lub 56 lub 70 lub 88 mg/m ²		11 (11)																																																	
<i>Dimopoulos, 2016 (ENDEAVOR)</i>		KAR: 20mg/m ² (1, 2 dzień 1 cykl) następnie 56 mg/m ²		194 (42)																																																	
<i>Badros, 2013</i>	VGPR, n (%)	KAR: 15 mg/m ² (1 cykl) następnie 20 mg/m ² (cykl 2)		0																																																	
<i>Watanabe, 2016</i>	VGPR, n (%)	KAR: 20 mg/m ² (dzień 1, 2 cyklu 1) następnie 27 mg/m ²		2 (4)																																																	
<i>Berenson, 2016 (CHAMPION-1)</i>		KAR: 20 mg/m ² (1 dzień cyklu 1) następnie 45 lub 56 lub 70 lub 88 mg/m ²		34 (33)																																																	
<i>Dimopoulos, 2016 (ENDEAVOR)</i>	ORR, n (%)	KAR: 20mg/m ² (1, 2 dzień 1 cykl) następnie 56 mg/m ²		356 (77)																																																	



A CERTARA COMPANY

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<i>Watanabe, 2016</i>			KAR: 20 mg/m ² (dzień 1, 2 cyklu 1) następnie 27 mg/mm ²
<i>Berenson, 2016 (CHAMPION-1)</i>			KAR: 20 mg/m ² (1 dzień cyklu 1) następnie 45 lub 56 lub 70 lub 88 mg/m ²
<i>Dimopoulos, 2016 (ENDEAVOR)</i>			KAR: 20mg/m ² (1, 2 dzień 1 cykl) następnie 56 mg/m ²
<i>Badros, 2013</i>		Mediana OS, miesiące	KAR: 15 mg/m ² (1 cykl) następnie 20 mg/m ² (cykl 2)
<i>Watanabe, 2016</i>			KAR: 20 mg/m ² (dzień 1, 2 cyklu 1) następnie 27 mg/mm ²
<i>Berenson, 2016 (CHAMPION-1)</i>			KAR: 20 mg/m ² (1 dzień cyklu 1) następnie 45 lub 56 lub 70 lub 88 mg/m ²
Bezpieczeństwo			
<i>Dimopoulos, 2016 (ENDEAVOR)</i>			KAR: 20mg/m ² (1, 2dzień 1 cykl) następnie 56 mg/m ²
<i>Badros, 2013</i>			KAR: 15 mg/m ² (1 cykl) następnie 20 mg/m ² (cykl 2)
<i>Watanabe, 2016</i>		Typ kardiologicznych zdarzeń niepożądanych	KAR: 20 mg/m ² (dzień 1, 2 cyklu 1) następnie 27 mg/mm ²
<i>Berenson, 2016 (CHAMPION-1)</i>			KAR: 20 mg/m ² (1 dzień cyklu 1) następnie 45 lub 56 lub 70 lub 88 mg/m ²
			Zawał serca; choroba niedokrwienna serca
			zastoinowa niewydolność serca
			zastoinowa niewydolność serca; blok przewodnictwa przedsionkowo-komorowego; kardiomiopatia
			migotanie przedsionków; zastoinowa niewydolność serca;

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Matiese 2018 Źródło finansowania: brak informacji Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności terapii klinicznych stosowanych w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej</p>	<p>Populacja: pacjenci z MM (po co najmniej 1 linii leczenia, np. RRRM) Interwencje: monoterapie i terapije skojarzone dopuszczone do leczenia MM przez FDA lub będące w fazie badań</p>	<p>niewydolność układu oddechowo-krążeniowego; zawal mięśnia sercowego</p> <p>Wyniki metaanalizy dla 14 badań klinicznych oceniających skuteczność stosowania karfilizomibu obejmują łącznie 2906 pacjentów z RRRM. Wyniki analizy danych ogółem dla leczenia opierającego się na karfilizomib są następujące: ORR=45%; CBR=56%; Mediana PFS waha się pomiędzy 3,7 a 18,7 miesięcy; Mediana OS= 10,2 do 47,6 miesięcy;</p> <p>Wnioski: Przedstawione wyniki badań klinicznych dla karfilizomibu w publikacji <i>Shah, 2018</i> ukazują, że leczenie w oparciu o schematy zawierające karfilizomib oferuje pacjentom z RRRM znaczną poprawę wskaźników odpowiedzi i przeżycia z jednocześnie dopuszczalnym profilem bezpieczeństwa. Co więcej, wydaje się, że karfilizomib stanowi skuteczne leczenie niezależnie od ryzyka cytogenetycznego i stadium ISS. Łączna częstość występowania kardiotoksyczności i nadciśnienia w 14 analizowanych badaniach klinicznych jest wyższa u pacjentów stosujących karfilizomib i wzrasta wraz z wyższą dawką. W przeciwieństwie do terapii zawierających bortezomib, stosowanie karfilizomibu nie powoduje występowania neuropatii obwodowej.</p>
			<p>Włączone badania: Do analizy sieciowej zostało włączonych 27 badań (opisanych w 26 pierwotnych i 82 wtórnych publikacjach). Wszystkie zidentyfikowane badania były próbnymi klinicznymi z randomizacją (17 III fazy, 7 II fazy), dotyczącymi skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim po co najmniej 1 linii leczenia.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>przynajmniej jedną linię leczenia</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do września 2016</p>	<p>Punkty końcowe: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), czas przeżycia wolny od progresji (PFS), czas do progresji (TTP)</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT lub długoterminowe obserwacje z >1 ramieniem badanym; • przeszukiwane bazy: PubMed, EMBASE, Wiley Cochrane library, BioSciences Information Service • słowa kluczowe: strategia wyszukiwania zamieszczona w publikacji • kryteria wykluczenia: nie sprecyzowane <p>język: brak ograniczenia</p>	<p>Dla terapii karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd) zidentyfikowano badanie ENDEAVOR (<i>Dimopoulos 2016</i>), które zostało uwzględnione w metaanalizie sieciowej dla PFS i ORR w celu porównania ze schematami Dvd, Vd, PaVd (panobinostat+bortezomib+deksametazon) oraz VdCyc (bortezomib+deksametazon+cyklofosfamid).</p> <p>Wyniki: Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że terapia daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd) charakteryzuje się statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu do innych analizowanych schematów (Dvd vs Kd: HR=0,59 [95% Ci: 0,42; 0,82], p=0,003). Podobne wyniki otrzymano w analizie sieciowej dla pacjentów po tylko 1 wcześniejszej linii leczenia.</p> <p>Z kolei wyniki w zakresie ORR wskazują, że terapia Dvd ma najwyższy całkowity odsetek odpowiedzi w porównaniu do wszystkich innych analizowanych tematów, z wyjątkiem schematu Kd, dla którego nie osiągnięto istotności statystycznej (OR=1,45 [95% Ci: 0,87; 2,44]).</p> <p>Wnioski: Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową wskazują, że daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem znacznie zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu i skutkuje wyższym ORR u pacjentów z wcześniej leczonym MM w porównaniu z innymi stosowanymi terapiami. Ponadto, w leczeniu pierwszego rzutu, schematy oparte na daratumumabie wykazywały znaczącą poprawę w zakresie PFS. W celu potwierdzenia tych wniosków należałoby przeprowadzić badania kliniczne z randomizacją, bezpośrednio porównujące analizowane terapie.</p>
<p>Luo 2018</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Populacja: pacjenci z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim (RRMM)</p> <p>Interwencje: monoterapie i terapije skojarzone dopuszczone do leczenia MM przez FDA lub będące w fazie badań</p>	<p>Włączone badania: Do analizy sieciowej zostały włączone 24 badania.</p> <p>Dla terapii karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd) zidentyfikowano badanie ENDEAVOR (<i>Dimopoulos 2016</i>).</p> <p>Wyniki: Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że terapia daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem charakteryzuje się najlepszą efektywnością w zakresie NRR (OR=0,46 [95% Ci: 0,024; 0,085]), PFS (HR=0,14 [95%</p>	

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: styczeń 2000 – czerwiec 2017</p>	<p>Punkty końcowe: odsetek braku odpowiedzi (NRR), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), czas przeżycia wolny od progresji (PFS), czas do progresji (TTP), przeżycie całkowite (OS)</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT lub długoterminowe obserwacje z >1 ramieniem badanym; • przeszukiwane bazy: PubMed • słowa kluczowe: „multiple myeloma”, „relapse”, „refractory”, „randomized”, „management”, „regimen”, „therapy” • kryteria wykluczenia: badania nie spełniające któregokolwiek z kryteriów włączenia <p>Język: brak ograniczenia</p>	<p>CI: 0,092; 0,2) i TTP (HR=0,12 [0,077; 0,18]), natomiast skojarzenie icksazomibu z lenalidomidem i deksametazonem w zakresie OS (HR=0,30 [95%CI: 0,17; 0,54]).</p> <p><u>Wyniki dla karfilizomibu w skojarzeniu z deksametazonem</u> w zakresie analizowanych punktów końcowych przedstawiały się następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NNR: OR=0,18 (95% CI: 0,11; 0,28) • PFS: HR=0,41 (95% CI: 0,26; 0,67) • OS: HR=0,67 (95% CI: 0,46; 0,98) <p>W ramach przeglądu przeprowadzono także ocenę wg SUCRA, polegającą na przypisaniu wag do poszczególnych punktów końcowych. W rankingu wg SUCRA schemat daratumumab + lenalidomid + deksametazon uzyskał najwyższą ocenę dla NRR (0,984), TTP (0,988) oraz PFS (0,999), co dało mu średnią ważoną dla wszystkich punktów końcowych w wysokości 0,920. Schemat icksazomib + lenalidomid + deksametazon uzyskał najwyższy wynik dla OS (0,972).</p> <p><u>Karfilizomib w skojarzeniu z deksametazonem</u> uzyskał średnią ważoną dla wszystkich punktów końcowych w wysokości 0,597, co dało mu 7 miejsce wśród 21 ocenianych terapii i 2 miejsce (po skojarzeniu pomalidomidu z deksametazonem) wśród terapii dwulekowych.</p> <p><u>Wnioski:</u> Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową wskazują, że schematy trójlekowe z daratumabem, icksazomibem i karfilizomibem powinny być leczeniem wybieranym w pierwszej kolejności u pacjentów z RRRMM.</p>

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Celem niniejszego przeglądu systematycznego jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z technologiami alternatywnymi (schematy Rd, Vd i Pd) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 linie leczenia.

Wyniki wyszukiwania dla karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem

W ramach wyszukiwania systematycznego dla schematu Kd odnaleziono dwa badania randomizowane III fazy – ENDEAVOR i ARROW oraz jedno nierandomizowane badanie I/II fazy – CHAMPION-1.

Badanie ENDEAVOR (Moreau, 2017; Chng, 2017; Dimopoulos MA, 2016, 2017, 2019; Ludwig, 2017; Hari, 2017; Mateos, 2018, Goldschmidt H, 2018) to randomizowana próba kliniczna (podtyp II A), oceniająca efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia. Komparatorem w badaniu był bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem.

Zidentyfikowane badanie III fazy ARROW (Moreau P, 2018) sprawdza efektywność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania Kd w dawce 70 mg/m² raz tygodniowo lub 27 mg/m² dwa razy tygodniowo. Nie spełnia ono jednak kryteriów włączenia (zgodnie z PICOS), ze względu na odmienne niż w ChPL dawkowanie leku. Badanie ARROW zostało jednak uwzględnione w ramach dodatkowej analizy, gdyż pokazuje ważny aspekt modyfikacji dawkowania, który ma uzasadnienie kliniczne i jest korzystny dla pacjenta. Jego wyniki przedstawiono w rozdziale 6 dotyczącym efektywności klinicznej karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem.

Natomiast w badaniu CHAMPION-1 (Berenson, 2016) nie zastosowano randomizacji pacjentów, a przyjęte dawkowanie leków odbiega od zdefiniowanego w kryteriach PICOS. W związku z powyższym, badanie CHAMPION-1 nie zostało uwzględnione w analizie głównej.

Wyniki wyszukiwania dla komparatorów:

Główny komparator: Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd)

W wyniku systematycznego wyszukiwania publikacji, przeprowadzonego dla schematu Kd nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia **karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Kd)** ze schematem **lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd)** w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. W związku z powyższym, zdecydowano się na przeprowadzenie przeglądu opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne oraz metaanalizy) dla jednostki chorobowej nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi, który umożliwiłby zidentyfikowanie badań klinicznych pozwalających na wykonanie analizy pośredniej Kd vs Rd przez wspólną grupę referencyjną (Vd) lub analizy sieciowej.

Dodatkowy komparator: Bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem

W procesie systematycznego wyszukiwania publikacji dla badanej interwencji, **zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne ENDEAVOR**, typu *head to head* bezpośrednio porównujące efekty leczenia **karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Kd)** z terapią składającą się z **bortezomibu oraz deksametazonu (Vd)** w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano uprzednio co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

Dodatkowy komparator: Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia **karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Kd)** z **pomalidomidem w skojarzeniu**

z deksametazonem (Pd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. W związku z czym zdecydowano się na przeprowadzenie przeglądu opracowań wtórych (przeglądy systematyczne oraz metaanalizy) dla jednostki chorobowej nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi, który umożliwiłby zidentyfikowanie badań klinicznych pozwalających na wykonanie analizy pośredniej Kd vs Pd przez wspólną grupę referencyjną (Vd) lub analizy sieciowej.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu systematycznym dla karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim zidentyfikowano przeglądy systematyczne stanowiące źródło informacji o wszystkich dostępnych badaniach klinicznych w analizowanej jednostce chorobowej. Należą do nich następujące publikacje: **Maiese, 2018** oraz **Luo, 2018**.

Dwie odnalezione metaanalizy sieciowe *van Beurden-Tan 2017* [50] i *Armoiry 2018* [49] nie zostały włączone do przeglądu ze względu na niespełnienie kryteriów wyszukiwania (*Armoiry 2018* nie został zakwalifikowany jako przegląd systematyczny, natomiast *van Beurden-Tan 2017* nie spełnia kryterium daty publikacji). Warto jednak zauważyć, że te publikacje wskazują rozwiązania umożliwiające porównanie ze sobą interwencji stosowanych w RRMM, częściowo w oparciu o badania jednoramienne oraz pewne uproszczenia i założenia (m.in. zakładana równowaga w zakresie skuteczności klinicznej dla porównań BOR vs DEX i BOR+DEX vs DEX).

W żadnym z powyższych przeglądów systematycznych nie zidentyfikowano badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem grupy referencyjnej bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) dla porównania Kd vs Rd oraz Kd vs Pd. Analizując dostępne dane dla komparatorów, nie odnaleziono również prób klinicznych pozwalających na wykonanie analizy sieciowej. Zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych zamieszczono w rozdziale 2.

Poniżej w tabeli przedstawiono badania kliniczne dla komparatorów zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym *Maiese, 2018* [15].

Tabela 3. Badania kliniczne dla komparatorów (Vd, Rd, Pd) zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym *Maiese, 2018*

Interwencja	Badanie kliniczne	Faza badania	Publikacja
bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd)			
Vd vs Kd	ENDEAVOR	III faza	<i>Dimopoulos MA, 2016</i>
Vd vs DVd	CASTOR	III faza	<i>Palumbo A, 2016</i>
Vd vs PaVd	PANORAMA-1	III faza	<i>San-Miguel JF, 2014</i>
Vd vs VdCyc	NCT00813150	III faza	<i>Kropff M, 2014</i>
lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd)			
Rd vs KRd	ASPIRE	III faza	<i>Stewart AK, 2015</i>
Rd vs DRd	POLLUX	III faza	<i>Dimopoulos MA, 2016</i>
Rd vs ERd	ELOQUENT-2	III faza	<i>Lonial S, 2015</i>
Rd vs IRd	TOURMALINE-MM1*	III faza	<i>Moreau P, 2016</i>
Rd vs d	MM10	III faza	<i>Dimopoulos M, 2007</i>
Rd vs d	MM09	III faza	<i>Weber DM, 2007</i>
Rd vs d	Hazarika, 2008 Study 1,2	III faza	<i>Hazarika M, 2008</i>
pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)			
Pd vs d	MM-003	III faza	<i>San Miguel J, 2013</i>
P(4mg)d vs P(4mg)	MM-002	II faza	<i>Richardson PG, 2014</i>
P(4mg)d vs P(4mg[28dni])d	IFM2009-02	II faza	<i>Leleu X, 2013</i>
P(2mg)d vs P(4mg)d	NCT01319422	II faza	<i>Sehgal K, 2015</i>
P(4mg)d vs P(4mg)Cycd	NCT01432600	I/II faza	<i>Baz R, 2014</i>

*W przeglądzie systematycznym *Maiese, 2018* przedstawiono również kontynuację badania TOURMALIN-MM,1 przeprowadzonego w populacji pacjentów pochodzenia chińskiego (*Hou J, 2016*), w którym porównywano efektywność kliniczną leczenia Rd vs IRd

Na dalszym etapie prac analitycy wykonali uzupełniający przegląd baz informacji medycznej, mający na celu zidentyfikowanie najnowszych dostępnych badań klinicznych, które nie zostały uwzględnione w odnalezionych przeglądach systematycznych (*Maiese, 2018; Lou, 2018;*) ze względu na przedział czasowy, w jakim zostały przeprowadzone wyszukiwania przez powyższych autorów publikacji.

Posłużono się w tym celu strategią wyszukiwania opublikowaną w przeglądzie *Maiese, 2018*, w którym przedział czasowy uwzględniony w wyszukiwaniu obejmował okres do 1 września 2016 roku. W związku z powyższym, dokonano przeglądu doniesień naukowych opublikowanych od 1 września 2016 roku w bazach informacji medycznych (Pubmed, Cochrane oraz Embase).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania uzupełniającego nie zidentyfikowano żadnych nowych badań klinicznych dla analizowanej interwencji. Odnaleziono natomiast jedno badanie dla komparatora – pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (*ELOQUENT-3* (Pd vs EPd)), jednak nie umożliwia ono w dalszym ciągu przeprowadzenia porównania pośredniego oraz analizy sieciowej dla schematów Kd vs Rd oraz Kd vs Pd.

Podjmując się przedstawienia *unadjusted comparison* dla schematów Kd vs Pd, w pierwszej kolejności zwrócono uwagę na populację pacjentów w badaniach sprawdzających efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, tak, aby były one homogenne z chorymi włączonymi do badania klinicznego *ENDEAVOR*. **Główne kryterium stanowiła liczba przyjmowanych uprzednio linii leczenia - w badaniu ENDEAVOR pacjenci mogli stosować co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Dodatkowy warunek włączenia do badania stanowiła udokumentowana przynajmniej częściowa odpowiedź (PR) na co najmniej 1 linię leczenia.** Niestety żadne z zidentyfikowanych badań dla terapii pomalidomidem nie spełniało powyższych kryteriów. Badanie *MM-003* z wszystkich dostępnych zostało przeprowadzone na największej liczbie pacjentów (N=455). Jednakże eksperyment uwzględniał osoby chore na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, które przyjęły co najmniej 2 linie leczenia oraz posiadały potwierdzoną oporność na bortezomib oraz lenalidomid. Powyższe kryteria włączenia do badania *MM-003* w znacznym stopniu zawężają populację pacjentów, która mogłaby zostać zestawiona z populacją chorych włączonych do badania *ENDEAVOR*. Mając na uwadze, aby porównanie interwencji zostało przeprowadzone w sposób rzetelny z uwzględnieniem najbardziej zbliżonych populacji pacjentów, analitycy stwierdzają, iż nie ma możliwości przedstawienia jakościowej analizy danych dla porównania Kd vs Pd z wykorzystaniem dostępnych badań klinicznych. Tabelę z charakterystykami badań dla schematu Pd oraz oceną ich homogenności zamieszczono w załączniku 11.8.

Dla wszystkich rozpatrywanych porównań (Kd vs Rd, Kd vs Vd i Kd vs Pd) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania Kd vs Vd zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badania dla porównania Kd vs Rd nie umożliwiają przeprowadzenia pośredniego przez wspólną grupę referencyjną Vd, jednak pozwalają na zastosowanie *adjusted* i *unadjusted comparison*. Z kolei badania zidentyfikowane dla analizy Kd vs Pd nie umożliwiają porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną Vd i ze względu na wysoką heterogeniczność badań dla tych dwóch interwencji (odmienne populacje pacjentów) nie pozwalają też na jakościową analizę danych.

Biorąc pod uwagę dostępność danych, niniejsza analiza składa się z:

- Analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa dla schematu Kd w porównaniu ze schematem Rd na podstawie jakościowego zestawienia wyników badań *ENDEAVOR* vs badania zidentyfikowane dla schematu Rd,
- Analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa dla schematu Kd w porównaniu ze schematem Vd w oparciu o wyniki badania *ENDEAVOR*.

4. KARFILZOMIB W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM (Kd) VS LENALIDOMID W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM (Rd) W LECZENIU PACJENTÓW Z NAWROTOWYM LUB OPORNYM SZPICZAKIEM MNOGIM – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ – PORÓWNANIE Z GŁÓWNYM KOMPARATOREM

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania dla badanej interwencji nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących schemat Kd z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Zgodnie z opublikowanymi danymi o praktyce klinicznej w Polsce oraz z wynikami przeprowadzonej przez INAR ankiety eksperckiej, schemat Rd jest najczęściej stosowanym leczeniem u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, dlatego stanowi on główny komparator dla analizowanej interwencji [5].

W celu zidentyfikowania badań klinicznych, które umożliwiłyby wykonanie analizy pośredniej Kd vs Rd przez wspólną grupę referencyjną (Vd) lub analizy sieciowej, przeprowadzono przegląd opracowań wtórnych dla populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim.

W oparciu o odnalezione przeglądy systematyczne (między innymi *Maiese, 2018* [15]) zidentyfikowano badania kliniczne, w których jedną z badanych interwencji stanowił schemat Rd. Należą do nich: *ASPIRE, POLLUX, ELOQUENT-2, TOURMALINE-MM1, MM10, MM09* oraz *Hazarika, 2008 Study 1,2*. Po przeanalizowaniu dostępnych badań klinicznych dla populacji pacjentów z RMM, stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lub analizy sieciowej z uwzględnieniem eksperymentu *ENDEAVOR* (schemat Kd) i wyżej wymienionych badań klinicznych dla terapii Rd. W celu odnalezienia najbardziej aktualnych badań RCT dla komparatora, przeprowadzono uzupełniające wyszukiwanie z wykorzystaniem strategii wyszukiwania z przeglądu systematycznego *Maiese, 2018*, którego przegląd dostępnych danych obejmował okres do września 2016. Uzupełniające wyszukiwanie z dnia 29 stycznia 2019 roku nie dostarczyło żadnych nowych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego lub analizy sieciowej. W związku z powyższym, podjęto decyzję o przedstawieniu w niniejszej analizie *unadjusted comparison*, stanowiącego proste zestawienie danych z badania *ENDEAVOR* dla schematu Kd vs zidentyfikowane badania dla terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem.

Podjęto się przedstawienia *unadjusted comparison* dla schematów Kd vs Rd, w pierwszej kolejności zwrócono uwagę na populację pacjentów w badaniach sprawdzających efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, tak, aby były one homogenne z chorymi włączonymi do badania klinicznego *ENDEAVOR*. Główne kryterium stanowiła liczba stosowanych uprzednio linii leczenia - w eksperymencie *ENDEAVOR* pacjenci mogli stosować co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Dodatkowy warunek włączenia do badania stanowiła udokumentowana przynajmniej częściowa odpowiedź (PR) na co najmniej 1 linię leczenia. Tabelę z charakterystykami badań dla schematu Rd oraz oceną ich homogenności zamieszczono w załączniku 11.7

Uwzględniając powyższe kryteria włączenia do eksperymentu *ENDEAVOR* zidentyfikowano jedno badanie kliniczne – *ASPIRE* dla komparatora (Rd), które zostało przeprowadzone z udziałem pacjentów zbliżonych pod względem cech populacji do populacji wnioskowanej dla karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem.

Szczegółową charakterystykę badania klinicznego *ASPIRE*, włączonego do oceny skuteczności leczenia schematem Rd przedstawiono w załączniku 11.6.

[Redacted text block]

W poniższych rozdziałach zaprezentowano wyniki pośredniego porównania schematów Kd vs Rd [Redacted] oraz zestawienie ramion z badań klinicznych bez dopasowania (*unadjusted comparison*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4.3. Porównanie schematów Kd vs Rd (*unadjusted comparison*)

4.3.1. Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej w badaniu ENDEAVOR oraz ASPIRE została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *Intention to treat*) obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji.

ENDEAVOR

W publikacji *Dimopoulos, 2017*, przedstawiającej wyniki z badania, mediana stosowania schematu Kd wynosiła 12 cykli. Czas leczenia (DOT) uwzględniony w publikacji obejmował 48 tygodni (mediana) dla grupy pacjentów stosujących Kd, podczas gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 37,5 miesięcy. Analiza wyników została przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych z punktu odcięcia przypadającego na 3 stycznia 2017, z tego też okresu przedstawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

W pracy tego samego autora z 2016 roku, mediana czasu leczenia wynosiła 39,9 tygodni. Ma to również przełożenie na medianę okresu obserwacji wynoszącą około 11 miesięcy. W publikacji nie przedstawiono natomiast dokładnej informacji na temat liczby stosowanych cykli, podano jedynie, iż leczenie trwało do momentu progresji choroby. Punkt odcięcia dla danych wykorzystanych w tej analizie miał miejsce 10 listopada 2014 roku.

ASPIRE

W publikacji *Stewart, 2015* (zidentyfikowanej w odnalezionych przeglądach systematycznych) prezentującej dane z badania, mediana czasu stosowania schematu Rd wynosiła 57 tygodni (zakres: 1,0; 201,0), a mediana okresu obserwacji pacjentów wynosiła 31,5 miesięcy. Punkt odcięcia dla danych wykorzystanych w tej analizie miał miejsce 16 czerwca 2014 roku.

W wyniku wyszukiwania uzupełniającego dla badania ASPIRE odnaleziono także prace *Stewart 2017* i *Siegel 2018* prezentujące wyniki z dłuższego okresu obserwacji – do 28 kwietnia 2017 roku oraz *Dimopoulos, Wang, 2018* – z okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy. Dodatkowo, dla punktów końcowych, które nie były

przedmiotem analizy w powyższych publikacjach, przedstawiono wyniki z opublikowanej przez EMA w 2015 roku oceny efektywności klinicznej leku Kyprolis®.

W ocenie skuteczności klinicznej wzięto pod uwagę zbieżne dla badań *ENDEAVOR* oraz *ASPIRE* punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS);
- Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS);
- Przeżycie całkowite od momentu progresji choroby (SBP);
- Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);
- Odpowiedź całkowita lub lepsza;
- Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR);
- Odpowiedź całkowita (CR);
- Bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa;
- Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR);
- Odpowiedź częściowa (PR);
- Minimalna odpowiedź (MR);
- Stabilizacja choroby (SD);
- Progresja choroby (PD);
- Czas trwania odpowiedzi (DOR);
- Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- Czas leczenia (DOT);
- Czas do następnego leczenia (TTNT).

Tabela 4. Skuteczność kliniczna: Przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji <i>follow-up</i> mediana (miesiące)	N	n (%)	Mediana (95% CI) (miesiące)
Przeżycie całkowite (OS)	<i>ENDEAVOR</i> (<i>Dimopoulos, 2017</i>)	Kd	37,5	464	189 (40,7)	47,6 (42,5; NA)
	<i>ASPIRE</i> (<i>Steward, 2015</i>)	Rd	31,5	396	bd	-
	<i>ASPIRE</i> (<i>Steward, 2017</i>)		67,1	396	267 (67,4)	40,4 (33,6; 44,4)

NA wynik nie możliwy do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń; bd – brak danych

Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących schemat Kd wynosiła 189, podczas gdy w grupie Rd zmarło 267 osób. Wyniki te dotyczą jednak różnych okresów obserwacji. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w badaniu *ENDEAVOR* dla schematu Kd w okresie obserwacji 37,5 miesiący wynosiła 47,6 miesiący. Natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Rd, obserwowanych przez dłuższy czas (mediana równa

67,1 miesiąca) OS był niższy i wynosił 40,4 miesiący. W badaniu ASPIRE (Stewart, 2015) w grupie pacjentów przyjmujących Rd w okresie 31,5 miesięcy mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna: Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	n (%)	Mediana (95% CI) (miesiące)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS)	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)	Kd	11,9	464	171 (36,8)	18,7 (15,6; NA)
	ASPIRE (Dimopoulos, Wang, 2018)	Rd	18 [^]	396	bd	bd ⁺
	ASPIRE (Stewart, 2015, 2017)		31 ^{&&}	396	224 (56,6)	17,6 (15,0; 20,6) ^{&&}
	ASPIRE (Siegel, 2018)		48	396	272 (68,7)	16,6 (14,5; 19,4)

&& dane z clinical trials (NCT01080391); NA wynik niemożliwy do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń; + dostępne dane tylko dla HR dla porównania Krd vs Rd równego 0,58 (0,46; 0,72); [^] dane podane dla 18 miesięcy od momentu randomizacji

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) wśród pacjentów leczonych schematem Kd wynosiła 18,7 miesięcy i była dłuższa niż w grupie Rd dla wszystkich dostępnych okresów obserwacji (31 i 48 miesięcy). Brak danych dla Rd w okresie obserwacji 18 miesięcy, dostępna jest jedynie wartość HR (0,58 (95% CI: 0,46; 0,72)) dla porównania schematu KRd vs Rd w badaniu ASPIRE.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna: Odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	n (%)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)	Kd	11,9*	464	357 [@] (77)
	ASPIRE (Stewart, 2015, 2017)	Rd	31 ^{&&}	396	264 [@] (66,7)
Odpowiedź całkowita lub lepsza	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)	Rd	11,9*	464	58 (13)
	ASPIRE (Stewart, 2015, 2017)		31,5	396	37 (9,3)
	ASPIRE (Dimopoulos, Wang, 2018)		18 [^]	389	30 [@] (7,7)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)	Kd	11,9*	464	8 (2)
	ASPIRE (Stewart, 2015)	Rd	31,5	396	17 (4,3)
Odpowiedź całkowita (CR)	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)	Kd	11,9*	464	50 (11)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji <i>follow-up</i> mediana (miesiące)	N	n (%)
	<i>ASPIRE (Steward, 2015)</i>	Rd	31,5	396	20 (5,1)
Bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)</i>	Kd	11,9*	464	252 (54)
	<i>ASPIRE (Steward, 2015)</i>	Rd	31,5	396	160 (40,4)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)</i>	Kd	11,9*	464	194 (42)
	<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>	Rd	31,5	396	123 (31,1)
Odpowiedź częściowa (PR)	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)</i>	Kd	11,9*	464	104 (22)
	<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>	Rd	31,5	396	104 (26,3)
Minimalna odpowiedź (MR)	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)</i>	Kd	11,9*	464	24 (5)
	<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>	Rd	31,5	396	38 (9,6)
Stabilizacja choroby (SD)	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)</i>	Kd	11,9*	464	40 (9)
	<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>	Rd	31,5	396	43 (10,9)
Progresja choroby (PD)	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)</i>	Kd	11,9*	464	25 (5)
	<i>ASPIRE (EMA 2015)</i>	Rd	31,5	396	16 (4)

@ obliczono na podstawie dostępnych danych; && dane pozyskane z clinical trials (NCT01080391);* w publikacji Dimopoulos, 2016 data odcięcia przypada na 10.11.2014;^ dane podane dla okresu czasu 18 miesięcy od momentu randomizacji

W zdecydowanej większości punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, schemat Kd wykazuje lepsze wyniki: **całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)** (357 (77%) vs 264 (66,7%)), **odpowiedź całkowita lub lepsza** (58 (13%) vs 37 (9,3%)), **odpowiedź całkowita (CR)** (50 (11%) vs 20 (5,1%)), **bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa** (252 (54) vs 160 (40,4)) oraz **bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)** (194 (42%) vs 123 (31,1%).

Uzyskane z badań *ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)* i *ASPIRE (EMA 2015)* wartości liczbowe są porównywalne dla punktów takich jak progresja i stabilizacja choroby. Natomiast więcej pacjentów leczonych schematem Rd osiągnęło rygorystyczną odpowiedź całkowitą (8 (2%) vs 17 (4,3%)), odpowiedź częściową (PR) 104 (22%) vs 104 (26,3%) oraz minimalną odpowiedź (MR) (24 (5%) vs 38 (9,6%).

Ze względu na przyjętą metodę analityczną jaką jest jakościowe zestawienie danych, nie ma możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników.

Okres obserwacji dla analizowanych powyżej punktów końcowych był prawie trzykrotnie dłuższy dla badania *ASPIRE* (mediana równa 31,5 miesięcy) niż dla badania *ENDEAVOR* (mediana *follow up* równa 11,9 miesięcy).

Tabela 7. Skuteczność kliniczna: czas trwania odpowiedzi (DOR), czas uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas leczenia (DOT), czas do następnego leczenia (TTNT), przeżycie całkowite od momentu progresji choroby (SBP)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	Mediana (95% CI) (miesiące)	
Czas trwania odpowiedzi (DOR);	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)</i>	Kd	10,4 ^{&}	357 ^{&}	21,3 (21,3; NA)	
	<i>ASPIRE (Siegel, 2018), Steward, 2015</i>	Rd	42 ^{&&}	264 ^{&&Ω}	21,2 (16,7; 25,8) ^{&&}	
Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)</i>	Kd	37,5 ^{^^}	464	1,1 (1,0; 2,0)*	
	<i>ASPIRE (Steward, 2015)</i>	Rd	31,5	396	1,0 (1; 16)	
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	Mediana (95% CI) (tygodnie)	
Czas leczenia (DOT)	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)</i>	Kd	37,5 ^{^^}	464	48,0 (24,1; 88,7)*	
	<i>ASPIRE (Steward, 2015)</i>	Rd	31,5	389	57,0 (1,0; 201,0)	
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	n (%)	Mediana (95% CI) (miesiące)
Czas do następnego leczenia (TTNT)	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)</i>	Kd	54 [^]	464	253 (54,5)	26,3 (24,2; 30,6)
	<i>ASPIRE (Siegel, 2018)</i>	Rd	bd [^]	bd	bd	24,4 (20,8; 28,4)
Przeżycie całkowite od momentu progresji choroby (SBP)	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)</i>	Kd	48 ^{**}	258	133 (51,6)	21,5 (16,3; 25,1)
	<i>ASPIRE (Siegel, 2018)</i>	Rd	72 ^{**}	200	175 (87,5)	14,0 (bd)

* przedział dotyczy IQR; ^ okres obserwacji obejmuje czas od momentu randomizacji (miesiące); ^^ za okres obserwacji przyjęto ogólną medianę miesięcy podaną w publikacji *Dimopoulos, 2017*; & dane pozyskane z *clinical trials* (NCT01568866); NA-wynik nie możliwy do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń; && dane pozyskane z *clinical trials* (NCT01080391); Ω populacja pacjentów (ITT), którzy uzyskali najlepszą ogólną odpowiedź PR lub lepszą; ** okres obserwacji obejmuje czas od momentu progresji choroby (PD, ang. *progressive disease*);

Analizując wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych dla schematów Kd oraz Rd można zauważyć porównywalny dla obu schematów leczenia czas trwania odpowiedzi (21,3 vs 21,2 miesiące) oraz czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (1,1 vs 1,0 miesiące). Mimo dłuższego okresu leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (mediana 57 tygodni), czas do następnego leczenia był krótszy (mediana 24,4 miesiące) niż w badaniu *ENDEAVOR*, gdzie pacjenci przyjmowali Kd przez 48 tygodni, a następne leczenie rozpoczęli po 26,3 miesiącach. Dodatkowo, przeżycie całkowite od momentu progresji choroby również było dłuższe w populacji pacjentów leczonych Kd (21, 5 miesiąca) niż Rd (14 miesiące).

4.3.2. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki pozyskane z badania *ENDEAVOR* (schemat Kd) oraz *ASPIRE* (schemat Rd) dla populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

W ocenie bezpieczeństwa porównania Kd vs Rd uwzględniono jedynie zbieżne punkty końcowe. Do których należą:

- Przerwanie leczenia ogółem;
- Przerwanie leczenia z powodu: progresji choroby, AEs, wycofania zgody, niezgodności, inne;
- Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych;
- AEs ogółem w każdym stopniu nasilenia;
- AEs występujące u $\geq 30\%$ pacjentów (w obu grupach);
- AE ≥ 3 stopnia;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE);

W tabelach przedstawiono dane dla najdłuższych okresów obserwacji, dostępnych dla danego punktu końcowego.

Zarówno w badaniu *ENDEAVOR* jak i *ASPIRE* ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (ang. *safety population*).

Tabela 8. Ocena bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Rd – przerwanie leczenia oraz zgony

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Przerwanie leczenia ogółem	<i>ENDEAVOR</i> (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	415 (90) [@]
	<i>ASPIRE</i> (Stewart, 2017)	Rd	396	358 (90) [@]
Progresji choroby	<i>ENDEAVOR</i> (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	183 (40) [@]
	<i>ASPIRE</i> (Stewart, 2017)	Rd	396	224 (56,6)
AEs	<i>ENDEAVOR</i> (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	96 (21) [@]
	<i>ASPIRE</i> (Stewart, 2017)	Rd	396	85(21,5) [@]
Przerwanie leczenia z powodu: Wycofania zgody	<i>ENDEAVOR</i> (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	11 (2) [@]
	<i>ASPIRE</i> (Stewart, 2017)	Rd	396	12 (3) [@]
Niezgodności	<i>ENDEAVOR</i> (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	4 (1) [@]
	<i>ASPIRE</i> (Stewart, 2017)	Rd	396	1 (<1) [@]
Inne	<i>ENDEAVOR</i> (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	0

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Zgony z powodu: Zdarzeń niepożądanych	ASPIRE (Stewart, 2017)	Rd	396	35 (9) [@]
	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	464	30 (7)
	ASPIRE (Stewart, 2015)	Rd	389	27 [@] (6,9)

[@]wyniki obliczone na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższego zestawienia danych dla Kd i Rd można zaobserwować porównywalny profil bezpieczeństwa na podstawie zbliżonych wartości liczbowych dla analizowanych punktów końcowych takich jak przerwanie badania ogółem, z powodu określonych przyczyn oraz zgonów w wyniku zdarzeń niepożądanych.

Tabela 9. Ocena bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Rd – zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
AEs ogółem w każdym stopniu nasilenia	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	457 (99)
	ASPIRE (Stewart, 2017)	Rd	396	388 [@] (97,9)
Anemia ^{^^^}	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	197(43)
	ASPIRE (Stewart, 2015)	Rd	389	155 (39,8)
Biegunka	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	168 (36)
	ASPIRE (Stewart, 2015)	Rd	389	131 (33,7)
Gorączka	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	150 (32)
	ASPIRE (Stewart, 2015)	Rd	389	81 (20,8)
Duszności	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	149 (32)
	ASPIRE (Stewart, 2015)	Rd	389	58 (14,9)
Zmęczenie	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	149 (32)
	ASPIRE (Stewart, 2015)	Rd	389	119 (30,6)
Nadciśnienie	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	149 (32)
	ASPIRE (Stewart, 2015)	Rd	389	27 (6,9)
AE ≥ 3 stopnia niewydolność serca (według MedDRA)	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	27 (6)
	ASPIRE	Rd	389	8 [@] (2,1)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
	<i>(Stewart, 2017)</i>			
Ostra niewydolność nerek	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)</i>	Kd	463	26 (6)
	<i>ASPIRE (Stewart, 2017)</i>	Rd	389	13 [@] (3,3)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	<i>ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)</i>	Kd	463	273 (59)
	<i>ASPIRE (Stewart, 2015)</i>	Rd	389	209 [@] (53,7)

[@]wyniki obliczone na podstawie dostępnych danych [^] w badaniu *ASPIRE* przedstawiono wyniki dla AE występujących u co najmniej 25% pacjentów w każdej z grup (Rd i KRd); ^{^^} w badaniu *ENDEAVOR* przedstawiono wyniki dla AE występujących u co najmniej 30% pacjentów w każdej z grup (Kd i Vd); ^{^^^}u co najmniej 20% pacjentów (*ASPIRE*);

Zdarzenia niepożądane ogółem w każdym stopniu nasilenia wystąpiły u 99% pacjentów stosujących schemat Kd, natomiast Rd u 97,9%. Do AEs występujących u 30% (*ENDEAVOR*) i 25% (*ASPIRE*) pacjentów należy anemia, biegunka, gorączka, duszności, zmęczenie oraz nadciśnienie. Niewydolność serca (≥ 3 stopnia) wystąpiła u 6% pacjentów w grupie Kd, a u 2,1% w Rd. Podobnie w przypadku ostrej niewydolności nerek Kd vs Rd, którą zgłosiło odpowiednio 6% i 3,3% leczonych. Ciężkie zdarzenia niepożądane rozpoznano u 59% (Kd) i 53,7% (Rd) uczestników badania.

5. KARFILZOMIB W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM (Kd) VS BORTEZOMIB W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM (Vd) W LECZENIU PACJENTÓW Z NAWROTOWYM LUB OPORNYM SZPICZAKIEM MNOGIM – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ- PORÓWNANIE Z DODATKOWYM KOMPARATOREM

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania badań do przeglądu zidentyfikowano jedno badanie randomizowane III fazy – *ENDEAVOR* bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) ze schematem bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia oraz którzy posiadali udokumentowaną przynajmniej częściową odpowiedź (PR) na co najmniej 1 wcześniejszą linię leczenia. Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów prezentujących dane dla całej badanej populacji (*Dimopoulos MA, 2016, 2017*) oraz subpopulacji (*Moreau, 2017; Chng, 2017;; Ludwig, 2017; Hari, 2017; Mateos, 2018*).

Dodatkowo odnaleziono abstrakt konferencyjny przedstawiający dane dla badania *ENDEAVOR* (*Ludwig, 2018*), gdzie w porównaniu z Kd uwzględniono inny czas stosowania schematu Vd [32]. Czas ten ograniczał się do 8 cykli, a wyniki dla ramienia Vd pozyskano z badania *CASTOR*, stanowiąc tym samym okres leczenia zgodny z charakterystyką produktu oraz raportem opublikowanym przez *NICE*, dotyczącym długości leczenia bortezomibem [33]. W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki z badania *ENDEAVOR* dotyczące skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Vd dla okresu leczenia, aż do momentu progresji choroby oraz dane z abstraktu *Ludwig, 2018* [32] i raportu *NICE* dotyczącego długości leczenia bortezomibem [33]. Wyniki dla schematu Vd przedstawione w raporcie *NICE* zostały wykorzystane do analizy pośredniej, umożliwiając porównanie ramienia Kd z badania *ENDEAVOR* ze schematem Vd, ograniczonym do 8 cykli leczenia.

5.2. Porównanie bezpośrednio schematów Kd vs Vd, czas trwania leczenia – do momentu progresji choroby – badanie *ENDEAVOR*

ENDEAVOR to międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte (ang. *open-label*) oraz randomizowane badanie kliniczne. Do eksperymentu włączono pacjentów, w wieku powyżej 18 lat, z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, udokumentowanym na podstawie stężenia białka M w surowicy krwi, wynoszącego $\geq 0,5$ g/dL i w moczu ≥ 200 mg/24 h lub wykrywalnego stężenia łańcuchów lekkich (ang. SFLC) ≥ 100 mg/L oraz nieprawidłowego stosunku wolnych łańcuchów κ/λ w surowicy. Co więcej, w kryteriach włączenia do badania uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli przed włączeniem do badania klinicznego *ENDEAVOR* co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia oraz osiągnęli odpowiedź częściową lub lepszą na co najmniej jedną z wcześniejszych linii leczenia. Dodatkowo, pacjent włączony do badania musiał posiadać wynik 0-2 w skali sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Pacjenci mogli stosować uprzednio terapię z inhibitorem proteasomu (karfilzomib lub bortezomib), jeśli osiągnęli przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie oraz nie przegrali terapii ze względu na jej toksyczność. Chorzy nie mogli wziąć udziału w badaniu, jeśli przyjmowali inhibitor proteasomu krócej niż 6 miesięcy przed rejestracją

do badania ENDEAVOR oraz gdy posiadali stopień 2, 3 lub 4 neuropatii obwodowej w ciągu 14 dni przed randomizacją lub niewydolność serca klasy III lub IV według skali *New York Heart Association* (NYHA).

Ostatecznie, do badania włączono 929 pacjentów, których szacowana mediana średniego trwania życia, wynosiła około 3 lat.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup leczenia:

- **464 pacjentów:** karfilzomib przyjmowany w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 w dawce 20 mg/m² w dniach 1 i 2 pierwszego cyklu i 56 mg/m² w dalszej części eksperymentu (podanie dożylnie) oraz deksametazon w dawce 20 mg (podanie dożylnie lub doustne) przyjmowanym w 28-dniowym cyklu w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23;
- **465 pacjentów:** bortezomib przyjmowanym w dniach 1, 4, 8 i 11 w dawce 1,3 mg/m² (podanie dożylnie lub doustne) oraz deksametazon w dawce 20 mg (podanie dożylnie lub doustne) stosowany w 21-dniowym cyklu w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12.

Szczegółową charakterystykę badania wraz z charakterystyką wyjściową pacjentów przedstawiono w załączniku.

5.2.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem we wnioskowanej populacji, analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS);
- czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS);
- czas do następnego leczenia (TTNT);
- przeżycie całkowite od momentu progresji choroby;
- czas trwania odpowiedzi (DOR);
- czas uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- czas leczenia (DOT)
- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);
- odpowiedź całkowita lub lepsza;
- rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR);
- odpowiedź całkowita (CR);
- bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa;
- bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR);
- odpowiedź częściowa (PR);
- minimalna odpowiedź (MR);
- stabilizacja choroby (SD);
- progresja choroby (PD);

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu ENDEAVOR był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), określany jako czas od momentu randomizacji do chwili progresji choroby lub zgonu. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych, w załączniku 11.5.

Ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *Intention to treat*), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji. Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki dla ocenianych punktów końcowych.

W publikacji *Dimopoulos, 2017* przedstawiającej wyniki z badania *ENDEAVOR* mediana liczby cykli leczenia dla schematu Kd i Vd wynosiła odpowiednio 12 i 8. Czas leczenia (DOT) (mediana) uwzględniony w publikacji obejmował 48 tygodni dla grupy pacjentów stosujących Kd, a 27 tygodni dla Vd, podczas gdy mediana okresu obserwacji wynosiła odpowiednio 37,5 i 36,9 miesięcy. Analiza została przeprowadzona 3 stycznia 2017, z tego też okresu przedstawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

W pracy tego samego autora z roku 2016 dla porównania Kd vs Vd mediana czasu leczenia równała się 39,9 i 26,8 tygodni. Ma to również przełożenie na medianę okresu obserwacji wynoszącą około 11 miesięcy dla obu grup pacjentów. Natomiast nie zawarto dokładnej informacji na temat ilości stosowanych cykli, podano jedynie, iż leczenie w obydwu ramionach badania trwało do momentu progresji choroby. Czas odcięcia dla danych wykorzystanych w tej analizie miał miejsce 10 listopada 2014 roku.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna Kd vs Vd – porównanie bezpośrednie na podstawie danych z badania ENDEAVOR

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	n (%)	Mediana (95% CI) (miesiące)	HR (95% CI)	Wartość p
Przeżycie całkowite (OS)	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	37,5	464	189 (40,7)	47,6 (42,5; NA)	0,79 (0,65; 0,96)	0,01
		Vd	36,9	465	209 (44,9)	40,0 (32,6; 42,3)		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)	Kd	11,9	464	171 (36,8)	18,7 (15,6; NA)	0,53 (0,44; 0,65)	<0,0001
		Vd	11,1	465	243 (52,3)	9,4 (8,4; 10,4)		
Czas do następnego leczenia (TTNT)	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	54 [^]	464	253 (54,5)	26,3 (24,2; 30,6)	0,55 (0,46; 0,66)	0,0001
		Vd	54 [^]	465	286 (61,5)	14,4 (12,6; 16,6)		
Przeżycie całkowite od momentu progresji choroby	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	48 ^{**}	258	133 (51,6)	21,5 (16,3; 25,1)	1,03 (0,82; 1,30)	0,61
		Vd	48 ^{**}	301	168 (55,8)	21,5 (18,3; 26,2)		
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p (OR)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)	Kd	11,9	464	357 [@] (77)	2,03 (1,52; 2,72)	8 (6; 13) [@]	<0,001 [@]
		Vd	11,1	465	293 [@] (63)			
Odpowiedź całkowita lub		Kd	11,9	464	58 (13)	2,15 (1,35; 3,42) [@]	16 (11; 40) [@]	0,001 [@]

lepszą	Vd	11,1	465	29 (6)	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	Kd	11,9	464	8 (2)	0,810 [®]
	Vd	11,1	465	9 (2)	0,89 (0,34; 2,32) [®]
Odpowiedź całkowita (CR)	Kd	11,9	464	50 (11)	2,69 (1,57; 4,59) [®]
	Vd	11,1	465	20 (4)	16 (11; 33) [®]
Bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa	Kd	11,9	464	252 (54)	2,97 (2,26; 3,89) [®]
	Vd	11,1	465	133 (29)	4 (4; 6) [®]
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	Kd	11,9	464	194 (42)	2,49 (1,87; 3,32) [®]
	Vd	11,1	465	104 (22)	6 (4; 8) [®]
Odpowiedź częściowa (PR)	Kd	11,9	464	104 (22)	0,57 (0,42; 0,76) [®]
	Vd	11,1	465	157 (34)	9 (6; 18) [®]
Minimalna odpowiedź (MR)	Kd	11,9	464	24 (5)	0,42 (0,26; 0,70) [®]
	Vd	11,1	465	53 (11)	17 (11; 37) [®]
Stabilizacja choroby (SD)	Kd	11,9	464	40 (9)	0,73 (0,48; 1,13) [®]
	Vd	11,1	465	53 (11)	-



A CERTARA COMPANY

Progresja choroby (PD)	Kd		Vd		0,80 (0,46; 1,37) [@]	-	0,414 [@]
	11,9	464	11,1	465			
	25 (5)	31 (7)					
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)		N	Mediana (95% CI) (miesiące)	
Czas trwania odpowiedzi (DOR);	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)	Kd	10,4 ^{&}		357 ^{&}	21,3 (21,3; NA)	
		Vd	9,4 ^{&}		291 ^{&}	10,4 (9,3; 13,8)	
Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie		Kd	37,5 ^{^^}		464	1,1 (1,0; 2,0)*	
		Vd	36,9 ^{^^}		465	1,1 (1,0; 1,9)*	

* przedział dotyczy IQR; ** okres obserwacji obejmuje czas od momentu progresji choroby (PD, ang. *progressive disease*); ^ okres obserwacji obejmuje czas od momentu randomizacji (miesiące), ^^ za okres obserwacji przyjęto ogólną medianę miesięcy podaną w publikacji Dimopoulos, 2017; & dane pozyskane z *clinical trials* (NCT01568866); NA-wynik nie możliwy do oszacowania ze względu na małą liczbę zdarzeń; @ obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki badania ENDEAVOR wskazują, iż w okresie obserwacji wynoszącym około 37 miesięcy, schemat Kd przyczynia się do dłuższego czasu przeżycia całkowitego (OS), mediana OS wynosiła 47,6 miesięcy (95% CI: 42,5; NA) w porównaniu z 40,0 miesiącami (95% CI: 32,6; 42,3) dla Vd ($p=0,01$). Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących schemat Kd wynosiła 189, podczas gdy w grupie Vd zmarło 209 osób.

Schemat Kd w porównaniu z Vd przyczynia się również do znacznego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (18,7 vs 9,4 miesiące). Wśród chorych otrzymujących Kd ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w czasie zostało obniżone o 47% względem grupy stosującej terapię Vd. Różnica w PFS pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

W ramach punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, wyniki istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji osiągnięto dla: **całkowitego odsetka odpowiedzi** (OR=2,03 (95%CI: 1,52; 2,72)); **odpowiedzi całkowitej lub lepszej** (OR=2,15 (95%: 1,35; 3,42)), **odpowiedzi całkowitej** (OR=2,69 (95%CI: 1,57; 4,59)), **bardzo dobrej lub lepszej odpowiedzi częściowej** (OR=2,97 (95%CI: 2,26; 3,89)) oraz **bardzo dobrej częściowej odpowiedzi** (OR=2,49 (95%CI: 1,87; 3,32)). W przypadku przeżycia całkowitego od momentu progresji choroby, rygorystycznej odpowiedzi całkowitej, stabilizacji oraz progresji choroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami. Jedynie istotnie statystycznie więcej pacjentów leczonych bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem uzyskało odpowiedź częściową oraz minimalną na stosowane leczenie.

Czas leczenia był dłuższy dla analizowanej interwencji, natomiast obydwa schematy były stosowane do momentu progresji choroby. Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie był taki sam w obu badanych grupach i wynosił 1,1 miesiący. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była znacząco dłuższa u chorych stosujących Kd w porównaniu z pacjentami leczonymi Vd i wynosiła odpowiednio 21,3 i 10,4 miesiący.

Przedstawione dane wskazują na zdecydowanie lepszą odpowiedź na leczenie pacjentów stosujących schemat Kd, co potwierdzają wyniki dla całkowitego odsetka odpowiedzi, odpowiedzi całkowitej lub lepszej, odpowiedzi całkowitej, bardzo dobrej lub lepszej oraz bardzo dobrej częściowej odpowiedzi. Co więcej, Kd ponad dwukrotnie wydłuża okres trwania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do schematu Vd.

5.2.2. Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa zastosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia oraz którzy posiadali udokumentowaną przynajmniej częściową odpowiedź (PR) na co najmniej 1 linię wcześniejszej terapii analizowano następujące punkty końcowe:

- przerwanie leczenia:
 - ogółem;
 - z powodu: progresji choroby, AEs, decyzji pacjenta, decyzji badacza, zgonu, wycofania zgody, niezgodności lub innych;
 - w wydłużonym okresie obserwacji;
 - czas do przerwania leczenia z powodu AE;
- zgony:
 - ogółem
 - z powodu: progresji choroby, zdarzeń niepożądanych, przyczyn nieznanych, leczenia;
- zdarzenia niepożądane (AEs):
 - ogółem w każdym stopniu nasilenia;
 - występujące u $\geq 30\%$ pacjentów (w obu grupach);

- ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (w obu grupach);
- ≥ 3 stopnia: niewydolność serca (według MedDRA) oraz ostra niewydolność nerek;
- ≥ 2 stopnia: neuropatia obwodowa;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE):
 - ogółem;
 - występujące u $\geq 2\%$ pacjentów (w obu grupach);
- poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs) w każdym stopniu nasilenia.

W badaniu włączonym do analizy, ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (ang. *safety population*).

W publikacji *Dimopoulos, 2017* przedstawiającej wyniki z badania *ENDEAVOR*, mediana okresu obserwacji pacjentów w badaniu wynosiła 37,5 miesiące dla ramienia Kd i 36,9 miesiące dla ramienia Vd. Wydłużony czas obserwacji wynosił 15,4 i 16,9 miesiące odpowiednio dla schematu Kd i Vd. Czas trwania leczenia w grupie Kd wynosił 48 tygodni (IQR: 24,1; 88,7), natomiast w Vd 27 tygodni (ICQ: 15,0; 50,0).

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych były zbierane od momentu przyjęcia pierwszej dawki leków do 30 dni po zażyciu przez pacjenta ostatniej dawki.

W przedstawionej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu leczenia Kd i Vd, wynoszącego odpowiednio 48 i 27 tygodni (*Dimopoulos, 2017*).

W badaniu *ENDEAVOR* dane dla AE sprawdzano we wszystkich stopniach nasilenia (1-2, 3, 4, 5), natomiast w tabeli poniżej uwzględniono wyniki dla tych stopni nasilenia, w przypadku których wystąpił choć jeden AE w danym stopniu, w jednym z ramion badania.

5.2.2.1. Przerwanie leczenia

Tabela 2. Przerwanie leczenia – ocena bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania Kd vs Vd na podstawie danych z badania ENDEAVOR

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
Przerwanie leczenia ogółem		Kd	463	415 (90)**	0,54 (0,33; 0,89)	23 (13; 109)	0,015
		Vd	456	429 (94)**			
Progresji choroby		Kd	463	183 (40)**	0,78 (0,60; 1,01)	-	0,062
		Vd	456	208 (46)**			
AEs		Kd	463	96 (21)**	1,01 (0,73; 1,39)	-	0,964
		Vd	456	94 (21)**			
Decyzji pacjenta		Kd	463	71 (15)**	1,32 (0,90; 1,93)	-	0,150
		Vd	456	55 (12)**			
Przerwanie leczenia z powodu:	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	32 (7)**	0,77 (0,48; 1,25)	-	0,295
		Vd	456	40 (9)**			
Zgonu		Kd	463	18 (4)**	1,80 (0,82; 3,95)	-	0,140
		Vd	456	10 (2)**			
Wycofania zgody		Kd	463	11 (2)**	0,56 (0,26; 1,19)	-	0,132
		Vd	456	19 (4)**			
Niezgodności		Kd	463	4 (1)**	1,93 (0,39; 9,58)^	-	0,424
		Vd	456	2 (<1)**			
		Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
Inne		Vd	456	1 (<1)**			
Przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji#		Kd	391	262 (67)	0,85 (0,63; 1,15)	-	0,291
		Vd	413	291 (70)			
Zgony ogółem		Kd	464	189 (j@)	0,84 (0,65; 1,09)	-	0,195
		Vd	465	209 (j@)			
Progresji choroby		Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)	-	0,384
		Vd	465	130 (28)			
Zdarzeń niepożądanych		Kd	464	30 (7)	1,62 (0,90; 2,93)	-	0,108
		Vd	465	19 (5)			
Zgony z powodu: Przyczyn nieznanych		Kd	464	41 (9)	0,65 (0,43; 1,0)	25 (13; 1374)	0,048
		Vd	465	60 (13)			
Leczenia		Kd	463	5 (1)	2,48 (0,48; 12,84)	-	0,280
		Vd	456	2 (<1)			
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N		Mediana miesięcy (IQR)		
Czas do przerwania leczenia z powodu AE	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	391		6,8 (2,8; 14,3)		
		Vd	413		4,3 (2,4; 8,7)		

^ obliczone metodą Peto; @ obliczone na podstawie dostępnych danych; *Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych były pozyskiwane od momentu przyjęcia pierwszej dawki badanych leków do 30 dni po zażyciu przez pacjenta ostatniej dawki; **wyniki obliczone na podstawie dostępnych danych; # Wydłużony czas obserwacji wynosił 15,4 i 16,9 miesięcy odpowiednio dla schematu Kd i Vd

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Rd wykazała, iż pacjenci stosujący karfilizomib w skojarzeniu z deksametazonem istotnie statystycznie ($p=0,015$) rzadziej przerywali leczenie ogółem w porównaniu z chorymi przyjmującymi bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (OR=0,54 (95%CI: 0,33; 0,89)). Dla pozostałych punktów końcowych, takich jak: przerwanie leczenia z powodu: progresji choroby, AEs, decyzji pacjenta, decyzji badacza, zgony, wycofania zgody, niezgodności

lub innych oraz przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic. Pacjenci przyjmujący leczenie Kd przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych dużo później, niż ci chorzy włączeni do terapii Vd (6,8 vs 4,3 miesiące).

Liczba zgonów w obu badanych grupach nie różniła się istotnie statystycznie. Jedynie istotnie więcej zgonów miało miejsce z przyczyn nieznanych, w populacji chorych stosujących bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (OR=0,65 (95%CI: 0,43; 1,0)).

5.2.2.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane ogółem- ocena bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania Kd vs Vd na podstawie danych z badania ENDEAVOR

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
AEs ogółem w każdym stopniu nasilenia		Kd	463	457 (99)	0,84 (0,26; 2,79)	-	0,781
		Vd	456	451 (99)			
Anemia		Kd	463	197(43)	1,88 (1,43; 2,47)	8 (5; 13)	<0,001
		Vd	456	129 (28)			
Biegunka		Kd	463	168 (36)	0,83 (0,64; 1,09)	-	0,182
		Vd	456	185 (41)			
AEs występujące u ≥30% pacjentów (w obu grupach)	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	150 (32)	2,69 (1,95; 3,71)	6 (5; 9)	<0,001
		Vd	456	69 (15)			
Duszności		Kd	463	149 (32)	3,02 (2,17; 4,20)	6 (5; 8)	<0,001
		Vd	456	62 (14)			
Zmęczenie		Kd	463	149 (32)	1,07 (0,81; 1,42)	-	0,629
		Vd	456	140 (31)			
Nadciśnienie		Kd	463	149 (32)	4,33 (3,01; 6,24)	5 (4;6)	<0,001

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
		Vw	456	45 (10)			
Anemia	Kd	463	76 (16)		1,75 (1,18; 2,59)	16 (10; 51)	0,005
	Vd	456	46 (10)				
Nadciśnienie	Kd	463	67 (15)		4,97 (2,80; 8,85)	9 (7; 14)	<0,001
	Vd	456	15 (3)				
Zapalenie płuc	Kd	463	42 (9)		1,07 (0,68; 1,68)	-	0,782
	Vd	456	39 (9)				
Małopłytkowość	Kd	463	41 (9)		0,93 (0,60; 1,46)	-	0,763
	Vd	456	43 (9)				
Zmęczenie	Kd	463	31 (7)		0,86 (0,52; 1,43)	-	0,565
	Vd	456	35 (8)				
Duszności	Kd	463	29 (6)		2,98 (1,44; 6,19)	25 (16; 68)	0,003
	Vd	456	10 (2)				
Zmniejszona liczba limfocytów	Kd	463	29 (6)		3,32 (1,55; 7,09)	24 (15; 58)	0,002
	Vd	456	9 (2)				
Biegunka	Kd	463	18 (4)		0,43 (0,24; 0,77)	22 (13; 65)	0,004
	Vd	456	39 (9)				
Neuropatia obwodowa	Kd	463	6 (1)		0,20 (0,08; 0,49)	21 (14; 42)	<0,001
	Vd	456	28 (6)				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
niewydolność serca (według MedDRA)	Badanie	Kd	463	27 (6)			
		Vd	456	9 (2)	3,08 (1,43; 6,62)	26 (16; 73)	0,004
		Kd	463	26 (6)			
		Vd	456	15 (3)	1,75 (0,91; 3,35)	-	0,091
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	Badanie	Kd	463	273 (59)			
		Vd	456	182 (40)	2,16 (1,66; 2,82)	6 (4; 8)	<0,001
Zapalenie płuc	Badanie	Kd	463	39 (8)			
		Vd	456	42 (9)	0,91 (0,57; 1,43)	-	0,674
Gorączka	Badanie	Kd	463	19 (4)			
		Vd	456	3 (1)	6,46 (1,90; 21,99)	30 (19; 68)	0,003
Duszności	Badanie	Kd	463	18 (4)			
		Vd	456	1 (1)	18 (2,45; 138,45)	28 (19; 54)	0,005
Ostra niewydolność nerek	Badanie	Kd	463	11 (2)			
		Vd	456	7 (2)	1,56 (0,60; 4,06)	-	0,362
Zatorowość płucna	Badanie	Kd	463	10 (2)			
		Vd	456	3 (1)	3,33 (0,91; 12,19)	-	0,069
Infekcje dróg oddechowych	Badanie	Kd	463	10 (2)			
		Vd	456	5 (1)	1,99 (0,68; 5,87)	-	0,212
AEs ≥2	Badanie	Kd	463	32 (7)			
Neuropatia	Badanie	Kd	463	32 (7)	0,14 (0,09; 0,21)	(4; 5)	<0,001

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
stopnia obwodowa		Vd	456	159 (35)			

* wyniki obliczone na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona analiza dla porównania Kd vs Vd wykazała istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa dla schematu Kd względem schematu Vd w analizowanej populacji w ocenie zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia występujących u $\geq 5\%$ pacjentów (w obu grupach), do których zalicza się biegunkę (OR=0,43 (95%CI: 0,24; 0,77)) oraz neuropatię obwodową (OR=0,20 (0,08; 0,49)). Również neuropatia obwodowa, klasyfikowana jako zdarzenie niepożądane o nasileniu ≥ 2 stopnia, występowała istotnie częściej u pacjentów stosujących bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem w zestawieniu z chorymi przyjmującymi Kd (OR=0,14 (95%CI: 0,09; 0,21)).

Schemat Vd charakteryzowała znamienne statystycznie mniejsza ilość zdarzeń niepożądanych dla punktów końcowych takich jak: anemia, gorączka, duszności oraz nadsinienie (AEs występujące u $\geq 30\%$ pacjentów) oraz anemia, nadsinienie, duszności i zmniejszona liczba limfocytów, określane jako zdarzenie niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia (obecna u $\geq 5\%$ pacjentów). Dodatkowo, rzadziej występowała niewydolność serca będąca AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia (OR=3,08 (95%CI: 1,43; 6,62); p=0,004).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmującej Kd (OR=2,16 (1,66; 2,82)). Gorączka oraz duszność również znamienne statystycznie przeważała w populacji chorych leczonych Kd (odpowiednio OR=6,46 (95%CI: 1,90; 21,99) i OR=18 (95%CI: 2,45; 138,45)).

Większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich AE w populacji pacjentów leczonych Kd może wynikać z dłuższego okresu leczenia – 12 vs 8 cykli, odpowiednio dla Kd i Vd.

5.2.2.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniach nasilenia

Tabela 12. Poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniach nasilenia - ocena bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania Kd vs Vd na podstawie danych z badania ENDEAVOR

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
Biegunka	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	463	150 (32)	1,02 (0,77; 1,34)	-	0,902
		Vd	456	146 (32)			
AE 3 stopnia		Kd	463	18 (4)	0,44 (0,25; 0,79)	23 (14; 74)	0,006
		Vd	456	38 (8)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
AE 4 stopnia		Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498
		Vd	456	1 (<1)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	136 (29)	2,46 (1,77; 3,41)	7 (5; 11)	<0,001
		Vd	456	66 (14)			
Gorączka		Kd	463	11 (2)	3,68 (1,02; 13,26)	59 (31; 692)	0,047
		Vd	456	3 (1)			
AE 4 stopnia		Kd	463	3 (1)	7,00 (0,36; 137,24)	-	0,200
		Vd	456	0			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	128 (28)	2,07 (1,50; 2,87)	9 (6; 15)	<0,001
		Vd	456	71 (16)			
Kaszel		Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498
		Vd	456	1 (<1)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	121 (26)	1,59 (1,16; 2,18)	13 (8; 39)	0,004
		Vd	456	83 (18)			
Anemia		Kd	463	74 (16)	1,74 (1,17; 2,58)	17 (10; 56)	0,006
		Vd	456	45 (10)			
AE 4 stopnia		Kd	463	2 (<1)	1,92 (0,20; 18,52) [^]	-	0,572
		Vd	456	1 (<1)			
Duszności		Kd	463	120 (26)	2,72 (1,90; 3,88)	7 (6; 11)	<0,001
		Vd	456	52 (11)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
AE 3 stopnia		Kd	463	29 (6)	2,98 (1,44; 6,19)	25 (16; 68)	0,003
		Vd	456	10 (2)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	118 (26)	1,14 (0,85; 1,55)	-	0,385
		Vd	456	105 (23)			
Zmęczenie		Kd	463	31 (7)	0,86 (0,52; 1,43)	-	0,565
		Vd	456	35 (8)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	113 (24)	1,02 (0,75; 1,37)	-	0,920
		Vd	456	110 (24)			
Bezsenność		Kd	463	12 (3)	0,98 (0,44; 2,22)	-	0,970
		Vd	456	12 (3)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	111 (24)	1,40 (1,02; 1,92)	19 (10; 355)	0,040
		Vd	456	84 (18)			
Obrzęki obwodowe		Kd	463	5 (1)	1,65 (0,39; 6,94)	-	0,495
		Vd	456	3 (1)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	111 (24)	1,51 (1,09; 2,08)	16 (9; 70)	0,013
		Vd	456	79 (17)			
Infekcje górnych dróg oddechowych		Kd	463	8 (2)	1,99 (0,59; 6,65)	-	0,265
		Vd	456	4 (1)			
Nudności		Kd	463	100 (22)	1,15 (0,84; 1,59)	-	0,388
		Vd	456	88 (19)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
AE 3 stopnia		Kd	463	9 (2)	2,99 (0,81; 11,13)	-	0,102
		Vd	456	3 (1)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	97 (21)	1,54 (1,09; 2,17)	16 (9; 76)	0,014
		Vd	456	67 (15)			
Ból pleców		Kd	463	8 (2)	0,56 (0,23; 1,34)	-	0,189
		Vd	456	14 (3)			
AE 4 stopnia		Kd	463	2 (<1)	4,99 (0,24; 105,23)	-	0,301
		Vd	456	0			
Zapalenie oskrzeli		Kd	463	95 (21)	2,42 (1,65; 3,55)	10 (7; 16)	<0,001
		Vd	456	44 (10)			
AE 3 stopnia		Kd	463	13 (3)	3,26 (1,06; 10,09)	52 (28; 502)	0,040
		Vd	456	4 (1)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	91 (20)	2,18 (1,49; 3,19)	11 (8; 20)	<0,001
		Vd	456	46 (10)			
Ból głowy		Kd	463	4 (1)	1,31 (0,30; 5,81)^	-	0,720
		Vd	456	3 (1)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	91 (20%)	4,22 (2,65; 6,71)	8 (6; 11)	<0,001
		Vd	456	25 (5%)			
Skurcze mięśni		Kd	463	1 (<1%)	0,33 (0,03; 3,15)	-	0,334
		Vd	456	3 (1%)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
AE 1-2 stopnia		Kd	463	86 (19%)	1,37 (0,97; 1,95)	-	0,078
		Vd	456	65 (14%)			
Astenia	AE 3 stopnia	Kd	463	21 (5%)	1,62 (0,80; 3,27)	-	0,180
		Vd	456	13 (3%)			
AE 4 stopnia		Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498
		Vd	456	1 (<1%)			
Nadciśnienie	AE 1-2 stopnia	Kd	463	82 (18)	3,06 (1,97; 4,75)	9 (7; 15)	<0,001
		Vd	456	30 (7)			
AE 3 stopnia		Kd	463	67 (14)	4,97 (2,80; 8,85)	9 (7; 14)	<0,001
		Vd	456	15 (3)			
Zapalenie nosogardła	AE 1-2 stopnia	Kd	463	80 (17)	1,38 (0,96; 1,98)	-	0,083
		Vd	456	60 (13)			
AE 3 stopnia		Kd	463	1 (<1)	0,99 (0,06; 15,77)^	-	0,991
		Vd	456	1 (<1)			
Zaparcia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	73 (16)	0,54 (0,39; 0,74)	10 (7; 21)	<0,001
		Vd	456	118 (26)			
AE 3 stopnia		Kd	463	2 (<1)	0,24 (0,05; 1,15)	-	0,075
		Vd	456	8 (2)			
Wymioty	AE 1-2 stopnia	Kd	463	70 (15)	1,96 (1,29; 2,98)	15 (10; 38)	0,002
		Vd	456	38 (8)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
AE 3 stopnia		Kd	463	7 (2)	0,99 (0,34; 2,83)	-	0,977
		Vd	456	7 (2)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	59 (13)	1,48 (0,97; 2,25)	-	0,069
		Vd	456	41 (9)			
Małopłytkowość		Kd	463	23 (5)	1,20 (0,65; 2,24)	-	0,562
		Vd	456	19 (4)			
AE 4 stopnia		Kd	463	18 (4)	0,73 (0,39; 1,36)	-	0,320
		Vd	456	24 (5)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	57 (12)	1,19 (0,79; 1,79)	-	0,396
		Vd	456	48 (11)			
Ból stawów		Kd	463	3 (1)	0,74 (0,17; 3,27) [^]	-	0,690
		Vd	456	4 (1)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	52 (11)	1,13 (0,74; 1,72)	-	0,575
		Vd	456	46 (10)			
Ból w kończynie		Kd	463	3 (1)	0,74 (0,17; 3,27) [^]	-	0,690
		Vd	456	4 (1)			
Zwiększony poziom kreatyniny we krwi		Kd	463	49 (11)	1,96 (1,19; 3,21)	21 (12; 74)	0,008
		Vd	456	26 (6)			
AE 3 stopnia		Kd	463	4 (1)	1,93 (0,39; 9,58) [^]	-	0,424
		Vd	456	2 (<1)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
AE 1-2 stopnia		Kd	463	49 (11)	1,47 (0,93; 2,32)	-	0,100
		Vd	456	34 (7)			
Hipokaliemia		Kd	463	10 (2)	0,61 (0,27; 1,35)	-	0,222
		Vd	456	16 (4)			
AE 4 stopnia		Kd	463	1 (<1)	0,99 (0,06; 15,77)^	-	0,991
		Vd	456	1 (<1)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	46 (10)	0,79 (0,52; 1,19)	-	0,259
		Vd	456	56 (12)			
Zmniejszony apetyt		Kd	463	4 (1)	0,65 (0,18; 2,33)	-	0,512
		Vd	456	6 (1)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	43 (9)	0,36 (0,24; 0,52)	8 (6; 12)	<0,001
		Vd	456	102 (22)			
Neuropatia obwodowa		Kd	463	6 (1)	0,21 (0,09; 0,51)	22 (15; 45)	<0,001
		Vd	456	27 (6)			
AE 4 stopnia		Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498
		Vd	456	1 (<1)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	41 (9)	0,56 (0,37; 0,85)	18 (11;60)	0,006
		Vd	456	67 (15)			
Zawroty głowy		Kd	463	1 (<1)	0,33 (0,03; 3,15)	-	0,334
		Vd	456	3 (1)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*																																																																																														
Parestezja	AE 1-2 stopnia	Kd	463	40 (9)	0,49 (0,32; 0,74)	14 (9; 30)	<0,001																																																																																														
		Vd	456	74 (16)				Parestezja	AE 3 stopnia	Kd	463	3 (1)	1,47 (0,25; 8,53)^	-	0,666	Vd	456	2 (<1)	Zmniejszona liczba płytek krwi	AE 1-2 stopnia	Kd	463	40 (9)	2,44 (1,36; 4,37)	21 (13; 56)	0,003	Vd	456	17 (4)	Zmniejszona liczba płytek krwi	AE 3 stopnia	Kd	463	8 (2)	0,87 (0,33; 2,28)	-	0,782	Vd	456	9 (2)	Zmniejszona liczba płytek krwi	AE 4 stopnia	Kd	463	10 (2)	0,65 (0,29; 1,46)	-	0,296	Vd	456	15 (3)	Hiperplikemia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	32 (7)	1,28 (0,75; 2,20)	-	0,370	Vd	456	25 (5)	Hiperplikemia	AE 3 stopnia	Kd	463	20 (4)	1,24 (0,64; 2,43)	-	0,527	Vd	456	16 (4)	Hiperplikemia	AE 4 stopnia	Kd	463	2 (<1)	1,92 (0,20; 18,52)^	-	0,572	Vd	456	1 (<1)	Zakażenia dróg moczowych	AE 1-2 stopnia	Kd	463	28 (6)	1,02 (0,59; 1,76)	-	0,936	Vd	456	27 (6)	Zakażenia dróg moczowych	AE 3 stopnia	Kd	463	10 (2)	3,33 (0,91; 12,19)
Parestezja	AE 3 stopnia	Kd	463	3 (1)	1,47 (0,25; 8,53)^	-	0,666																																																																																														
		Vd	456	2 (<1)				Zmniejszona liczba płytek krwi	AE 1-2 stopnia	Kd	463	40 (9)	2,44 (1,36; 4,37)	21 (13; 56)	0,003	Vd	456	17 (4)	Zmniejszona liczba płytek krwi	AE 3 stopnia	Kd	463	8 (2)	0,87 (0,33; 2,28)	-	0,782	Vd	456	9 (2)	Zmniejszona liczba płytek krwi	AE 4 stopnia	Kd	463	10 (2)	0,65 (0,29; 1,46)	-	0,296	Vd	456	15 (3)	Hiperplikemia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	32 (7)	1,28 (0,75; 2,20)	-	0,370	Vd	456	25 (5)	Hiperplikemia	AE 3 stopnia	Kd	463	20 (4)	1,24 (0,64; 2,43)	-	0,527	Vd	456	16 (4)	Hiperplikemia	AE 4 stopnia	Kd	463	2 (<1)	1,92 (0,20; 18,52)^	-	0,572	Vd	456	1 (<1)	Zakażenia dróg moczowych	AE 1-2 stopnia	Kd	463	28 (6)	1,02 (0,59; 1,76)	-	0,936	Vd	456	27 (6)	Zakażenia dróg moczowych	AE 3 stopnia	Kd	463	10 (2)	3,33 (0,91; 12,19)	-	0,069	Vd	456	3 (1)						
Zmniejszona liczba płytek krwi	AE 1-2 stopnia	Kd	463	40 (9)	2,44 (1,36; 4,37)	21 (13; 56)	0,003																																																																																														
		Vd	456	17 (4)				Zmniejszona liczba płytek krwi	AE 3 stopnia	Kd	463	8 (2)	0,87 (0,33; 2,28)	-	0,782	Vd	456	9 (2)	Zmniejszona liczba płytek krwi	AE 4 stopnia	Kd	463	10 (2)	0,65 (0,29; 1,46)	-	0,296	Vd	456	15 (3)	Hiperplikemia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	32 (7)	1,28 (0,75; 2,20)	-	0,370	Vd	456	25 (5)	Hiperplikemia	AE 3 stopnia	Kd	463	20 (4)	1,24 (0,64; 2,43)	-	0,527	Vd	456	16 (4)	Hiperplikemia	AE 4 stopnia	Kd	463	2 (<1)	1,92 (0,20; 18,52)^	-	0,572	Vd	456	1 (<1)	Zakażenia dróg moczowych	AE 1-2 stopnia	Kd	463	28 (6)	1,02 (0,59; 1,76)	-	0,936	Vd	456	27 (6)	Zakażenia dróg moczowych	AE 3 stopnia	Kd	463	10 (2)	3,33 (0,91; 12,19)	-	0,069	Vd	456	3 (1)																	
Zmniejszona liczba płytek krwi	AE 3 stopnia	Kd	463	8 (2)	0,87 (0,33; 2,28)	-	0,782																																																																																														
		Vd	456	9 (2)				Zmniejszona liczba płytek krwi	AE 4 stopnia	Kd	463	10 (2)	0,65 (0,29; 1,46)	-	0,296	Vd	456	15 (3)	Hiperplikemia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	32 (7)	1,28 (0,75; 2,20)	-	0,370	Vd	456	25 (5)	Hiperplikemia	AE 3 stopnia	Kd	463	20 (4)	1,24 (0,64; 2,43)	-	0,527	Vd	456	16 (4)	Hiperplikemia	AE 4 stopnia	Kd	463	2 (<1)	1,92 (0,20; 18,52)^	-	0,572	Vd	456	1 (<1)	Zakażenia dróg moczowych	AE 1-2 stopnia	Kd	463	28 (6)	1,02 (0,59; 1,76)	-	0,936	Vd	456	27 (6)	Zakażenia dróg moczowych	AE 3 stopnia	Kd	463	10 (2)	3,33 (0,91; 12,19)	-	0,069	Vd	456	3 (1)																												
Zmniejszona liczba płytek krwi	AE 4 stopnia	Kd	463	10 (2)	0,65 (0,29; 1,46)	-	0,296																																																																																														
		Vd	456	15 (3)				Hiperplikemia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	32 (7)	1,28 (0,75; 2,20)	-	0,370	Vd	456	25 (5)	Hiperplikemia	AE 3 stopnia	Kd	463	20 (4)	1,24 (0,64; 2,43)	-	0,527	Vd	456	16 (4)	Hiperplikemia	AE 4 stopnia	Kd	463	2 (<1)	1,92 (0,20; 18,52)^	-	0,572	Vd	456	1 (<1)	Zakażenia dróg moczowych	AE 1-2 stopnia	Kd	463	28 (6)	1,02 (0,59; 1,76)	-	0,936	Vd	456	27 (6)	Zakażenia dróg moczowych	AE 3 stopnia	Kd	463	10 (2)	3,33 (0,91; 12,19)	-	0,069	Vd	456	3 (1)																																							
Hiperplikemia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	32 (7)	1,28 (0,75; 2,20)	-	0,370																																																																																														
		Vd	456	25 (5)				Hiperplikemia	AE 3 stopnia	Kd	463	20 (4)	1,24 (0,64; 2,43)	-	0,527	Vd	456	16 (4)	Hiperplikemia	AE 4 stopnia	Kd	463	2 (<1)	1,92 (0,20; 18,52)^	-	0,572	Vd	456	1 (<1)	Zakażenia dróg moczowych	AE 1-2 stopnia	Kd	463	28 (6)	1,02 (0,59; 1,76)	-	0,936	Vd	456	27 (6)	Zakażenia dróg moczowych	AE 3 stopnia	Kd	463	10 (2)	3,33 (0,91; 12,19)	-	0,069	Vd	456	3 (1)																																																		
Hiperplikemia	AE 3 stopnia	Kd	463	20 (4)	1,24 (0,64; 2,43)	-	0,527																																																																																														
		Vd	456	16 (4)				Hiperplikemia	AE 4 stopnia	Kd	463	2 (<1)	1,92 (0,20; 18,52)^	-	0,572	Vd	456	1 (<1)	Zakażenia dróg moczowych	AE 1-2 stopnia	Kd	463	28 (6)	1,02 (0,59; 1,76)	-	0,936	Vd	456	27 (6)	Zakażenia dróg moczowych	AE 3 stopnia	Kd	463	10 (2)	3,33 (0,91; 12,19)	-	0,069	Vd	456	3 (1)																																																													
Hiperplikemia	AE 4 stopnia	Kd	463	2 (<1)	1,92 (0,20; 18,52)^	-	0,572																																																																																														
		Vd	456	1 (<1)				Zakażenia dróg moczowych	AE 1-2 stopnia	Kd	463	28 (6)	1,02 (0,59; 1,76)	-	0,936	Vd	456	27 (6)	Zakażenia dróg moczowych	AE 3 stopnia	Kd	463	10 (2)	3,33 (0,91; 12,19)	-	0,069	Vd	456	3 (1)																																																																								
Zakażenia dróg moczowych	AE 1-2 stopnia	Kd	463	28 (6)	1,02 (0,59; 1,76)	-	0,936																																																																																														
		Vd	456	27 (6)				Zakażenia dróg moczowych	AE 3 stopnia	Kd	463	10 (2)	3,33 (0,91; 12,19)	-	0,069	Vd	456	3 (1)																																																																																			
Zakażenia dróg moczowych	AE 3 stopnia	Kd	463	10 (2)	3,33 (0,91; 12,19)	-	0,069																																																																																														
		Vd	456	3 (1)																																																																																																	

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
AE 4 stopnia		Kd	463	1 (<1)	2,99 (0,12; 74,23)	-	0,504
		Vd	456	0			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	21 (5)	2,66 (1,17; 6,07)	36 (20; 187)	0,020
		Vd	456	8 (2)			
Zaćma		Kd	463	11 (2)	1,21 (0,50; 2,95)	-	0,677
		Vd	456	9 (2)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	17 (4)	0,75 (0,39; 1,44)	-	0,387
		Vd	456	22 (5)			
Hipofosfatemia		Kd	463	14 (3)	2,34 (0,89; 6,14)	-	0,085
		Vd	456	6 (1)			
AE 4 stopnia		Kd	463	1 (<1)	2,99 (0,12; 74,23)	-	0,504
		Vd	456	0			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	13 (3)	1,44 (0,61; 3,39)	-	0,411
		Vd	456	9 (2)			
Zmniejszona liczba limfocytów		Kd	463	23 (5)	2,93 (1,30; 6,61)	32 (19; 112)	0,010
		Vd	456	8 (2)			
AE 4 stopnia		Kd	463	6 (1)	5,97 (0,72; 49,82)	-	0,099
		Vd	456	1 (<1)			
Zapalenie płuc		Kd	463	11 (2)	0,77 (0,35; 1,71)	-	0,519
		Vd	456	14 (3)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*
AE 3 stopnia		Kd	463	39 (8)	1,07 (0,67; 1,72)	-	0,770
		Vd	456	36 (8)			
AE 4 stopnia		Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498
		Vd	456	1 (<1)			
AE 5 stopnia		Kd	463	3 (1)	1,47 (0,25; 8,53)^	-	0,666
		Vd	456	2 (1)			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	9 (2)	4,50 (0,97; 20,94)	-	0,055
		Vd	456	2 (<1)			
AE 3 stopnia		Kd	463	10 (2)	5,01 (1,09; 23,0)	59 (32; 378)	0,038
		Vd	456	2 (<1)			
Niewydolność serca		Kd	463	2 (<1)	1,92 (0,20; 18,52)^	-	0,572
		Vd	456	1 (<1)			
AE 5 stopnia		Kd	463	1 (<1)	2,99 (0,12; 74,23)	-	0,504
		Vd	456	0			
AE 1-2 stopnia		Kd	463	9 (2)	0,80 (0,33; 1,95)	-	0,627
		Vd	456	11 (2)			
Limfopenia		Kd	463	18 (4)	1,64 (0,76; 3,50)	-	0,205
		Vd	456	11 (2)			
AE 4 stopnia		Kd	463	4 (1)	1,31 (0,30; 5,81)^	-	0,720
		Vd	456	3 (1)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	OR*	NNT/NNH*	Wartość p*																																																													
Nerwoból	AE 1-2 stopnia	Kd	463	9 (2)	0,12 (0,06; 0,25)	9 (7; 12)	<0,001																																																													
		Vd	456	63 (14)				Nerwoból	AE 3 stopnia	Kd	463	3 (1)	0,32 (0,09; 1,20)	-	0,092	Vd	456	9 (2)	Omdlenie	AE 1-2 stopnia	Kd	463	6 (1)	1,18 (0,36; 3,91)	-	0,781	Vd	456	5 (1)	Omdlenie	AE 3 stopnia	Kd	463	2 (<1)	0,18 (0,04; 0,80)	51 (29; 222)	0,024	Vd	456	11 (2)	Hiponatremia	AE 4 stopnia	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498	Vd	456	1 (<1)	Hiponatremia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	3 (1)	0,59 (0,14; 2,48)	-	0,469	Vd	456	5 (1)	Hiponatremia	AE 3 stopnia	Kd	463	12 (3)	2,00 (0,74; 5,36)
Nerwoból	AE 3 stopnia	Kd	463	3 (1)	0,32 (0,09; 1,20)	-	0,092																																																													
		Vd	456	9 (2)				Omdlenie	AE 1-2 stopnia	Kd	463	6 (1)	1,18 (0,36; 3,91)	-	0,781	Vd	456	5 (1)	Omdlenie	AE 3 stopnia	Kd	463	2 (<1)	0,18 (0,04; 0,80)	51 (29; 222)	0,024	Vd	456	11 (2)	Hiponatremia	AE 4 stopnia	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498	Vd	456	1 (<1)	Hiponatremia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	3 (1)	0,59 (0,14; 2,48)	-	0,469	Vd	456	5 (1)	Hiponatremia	AE 3 stopnia	Kd	463	12 (3)	2,00 (0,74; 5,36)	-	0,171	Vd	456	6 (1)						
Omdlenie	AE 1-2 stopnia	Kd	463	6 (1)	1,18 (0,36; 3,91)	-	0,781																																																													
		Vd	456	5 (1)				Omdlenie	AE 3 stopnia	Kd	463	2 (<1)	0,18 (0,04; 0,80)	51 (29; 222)	0,024	Vd	456	11 (2)	Hiponatremia	AE 4 stopnia	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498	Vd	456	1 (<1)	Hiponatremia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	3 (1)	0,59 (0,14; 2,48)	-	0,469	Vd	456	5 (1)	Hiponatremia	AE 3 stopnia	Kd	463	12 (3)	2,00 (0,74; 5,36)	-	0,171	Vd	456	6 (1)																	
Omdlenie	AE 3 stopnia	Kd	463	2 (<1)	0,18 (0,04; 0,80)	51 (29; 222)	0,024																																																													
		Vd	456	11 (2)				Hiponatremia	AE 4 stopnia	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498	Vd	456	1 (<1)	Hiponatremia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	3 (1)	0,59 (0,14; 2,48)	-	0,469	Vd	456	5 (1)	Hiponatremia	AE 3 stopnia	Kd	463	12 (3)	2,00 (0,74; 5,36)	-	0,171	Vd	456	6 (1)																												
Hiponatremia	AE 4 stopnia	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498																																																													
		Vd	456	1 (<1)				Hiponatremia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	3 (1)	0,59 (0,14; 2,48)	-	0,469	Vd	456	5 (1)	Hiponatremia	AE 3 stopnia	Kd	463	12 (3)	2,00 (0,74; 5,36)	-	0,171	Vd	456	6 (1)																																							
Hiponatremia	AE 1-2 stopnia	Kd	463	3 (1)	0,59 (0,14; 2,48)	-	0,469																																																													
		Vd	456	5 (1)				Hiponatremia	AE 3 stopnia	Kd	463	12 (3)	2,00 (0,74; 5,36)	-	0,171	Vd	456	6 (1)																																																		
Hiponatremia	AE 3 stopnia	Kd	463	12 (3)	2,00 (0,74; 5,36)	-	0,171																																																													
		Vd	456	6 (1)																																																																

^obliczone metodą Peto

Na podstawie danych zamieszczonych w tabeli, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie Kd należą:

- 1-2 stopnia: biegunka (32%) gorączka (29%), kaszel (28%), zaparcia, duszności, zmęczenie i anemia (26%);
- 3 stopnia: anemia (16%), nadciśnienie (14%), biegunka, zmęczenie, zapalenie płuc (8);
- 4 stopnia: małopłytkowość (5%), zmniejszona liczba płytek krwi (3%);
- 5 stopnia: zapalenie płuc i nerwoból serca (1%).

Statystycznie istotne różnice na korzyść schematu Kd wykazano dla następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych:

- biegunka (zdarzenie niepożądane 3 stopnia) ($p=0,006$);
- zaparcia (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p<0,001$);
- neuropatia obwodowa (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia ($p<0,001$) i 3 stopnia ($p<0,001$));
- zawroty głowy (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p=0,006$);
- parestezja (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p<0,001$);
- nerwoból (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p<0,001$);
- omdlenia (zdarzenie niepożądane 3 stopnia) ($p=0,024$);

Statystycznie istotne różnice na korzyść schematu Vd wykazano dla następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych:

- gorączka (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia ($p<0,001$) i 3 stopnia ($p=0,047$));
- kaszel (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p<0,001$);
- anemia (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia ($p=0,004$) i 3 stopnia ($p=0,006$));
- duszności (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia ($p<0,001$) i 3 stopnia ($p=0,003$));
- obrzęki obwodowe (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p=0,040$);
- infekcje górnych dróg oddechowych (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p=0,013$);
- ból pleców (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p=0,014$);
- zapalenie oskrzeli (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia ($p<0,001$) i 3 stopnia ($p=0,040$));
- ból głowy (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p<0,001$);
- skurcze mięśni (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p<0,001$);
- nadciśnienie (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia ($p<0,001$) i 3 stopnia ($p<0,001$));
- wymioty (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p=0,002$);
- zwiększony poziom kreatyniny we krwi (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p=0,008$);
- zmniejszona liczba płytek krwi (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p=0,003$);
- zaćma (zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia) ($p=0,020$);
- zmniejszona liczba limfocytów (zdarzenie niepożądane 3 stopnia) ($p=0,010$);
- niewydolność serca (zdarzenie niepożądane 3 stopnia) ($p=0,038$).

5.3. Porównanie schematów Kd vs Vd, - Kd stosowany do momentu progresji choroby i Vd – ograniczony do 8 cykli

W celu przedstawienia danych dla porównania schematów Kd vs Vd, najlepiej odzwierciedlających obecną praktykę kliniczną, zdecydowano się na analizę wyników zawartych w abstrakcie *Ludwig, 2018*. Uwzględniają one czas trwania leczenia bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem dla 8 cykli, czyli krócej niż w badaniu *ENDEAVOR*, gdzie schemat Vd podawany jest do momentu progresji choroby. Dawkowanie schematu Vd przez maksymalnie 8 cykli jest zgodne z dawkowaniem rejestracyjnym opisanym w charakterystyce produktu leczniczego.

Ocenę efektywności klinicznej na podstawie punktu końcowego czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla porównania schematów Kd i Vd oparto na danych z badania *ENDEAVOR* (data odcięcia 10.11.2014) oraz *CASTOR* (data odcięcia 30.08.2017). W celu oszacowania PFS dla terapii Vd trwającej 8 cykli wykorzystano metodę modelowania. W pierwszej kolejności przy użyciu skorygowanego porównania pośredniego (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*) dopasowano charakterystyki pacjentów z badania *ENDEAVOR*, leczonych bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem z chorymi stosującymi terapię Vd z badania *CASTOR*. Następnie stworzono model regresji Cox'a pasujący do wyników z badania *ENDEAVOR* dla Vd i do skorygowanych danych z poziomu pacjenta dla badania *CASTOR*. Zabieg ten pozwolił na estymację hazardu względnego (HR) dla PFS dla schematu Vd stosowanego przez 8 cykli, wykorzystanego do skorygowania współczynnika ryzyka PFS dla porównania Kd vs Vd, przy stosowaniu Vd przez 8 cykli.

Tabela 13. Oceny skuteczności klinicznej: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla schematu Vd stosowanego przez 8 cykli

Badanie	Interwencja	Liczba cykli leczenia w badaniu	HR (95%CI)
Okres obserwacji: 1-8 cykli			
<i>ENDEAVOR</i>	Vd	Do momentu progresji choroby	1,36 (1,01; 1,81)
<i>CASTOR</i>	Vd**	8	
Okres obserwacji: ≥9 cykli			
<i>ENDEAVOR</i>	Vd	Do momentu progresji choroby	1,79 (1,36; 2,34)
<i>CASTOR</i>	Vd**	8	
Okres obserwacji: 8 cykli oraz ≥9 cykli			
<i>ENDEAVOR</i>	Vd	Do momentu progresji choroby	1,32 (0,89; 1,96) ^{&}
<i>CASTOR</i>	Vd**	8	

** skorygowany Vd uzyskano w wyniku modelowania danych z badania *ENDEAVOR* dla Vd (mediana 8 cykli) z wykorzystaniem danych z poziomu pacjenta z badania *CASTOR*, gdzie stosowano Vd przez 8 cykli; & stosunek HR z okresu obserwacji 8 cykli i ≥9 cykli dla Vd stosowanego przez 8 cykli.

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla punktu końcowego czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla porównania Kd vs Vd z uwzględnieniem skorygowanych danych z badanie ENDEAVOR dla schematu Vd stosowanego przez 8 cykli.

Tabela 14. Ocena skuteczności klinicznej: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) – porównanie Kd vs Vd z uwzględnieniem skorygowanych wartości dla ramienia Vd dla czasu leczenia trwającego 8 cykli

Badanie	Interwencja	Liczba cykli leczenia	HR (95%CI)
Okres obserwacji: 8 cykli			
ENDEAVOR	Kd	Do momentu progresji choroby	0,53 (0,44; 0,65)
	Vd skorygowany**	8	
Okres leczenia: ≥9 cykli			
ENDEAVOR	Kd	Do momentu progresji choroby	0,40 (0,26; 0,63)
	Vd skorygowany**	8	
Okres leczenia: 8 cykli + ≥9 cykli			
ENDEAVOR	Kd	Do momentu progresji choroby	0,47 (0,31; 0,70)
	Vd skorygowany**	8	

** skorygowany Vd uzyskano w wyniku modelowania danych z badania ENDEAVOR dla Vd (mediana 8 cykli) z wykorzystaniem danych z poziomu pacjenta z badania CASTOR, gdzie stosowano Vd przez 8 cykli

Uzyskane wyniki wskazują, iż długość trwania leczenia schematem Vd ma istotny wpływ na czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). W przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem przez 8 cykli, ryzyko wystąpienia progresji jest większe w porównaniu z terapią Kd, niż obserwowane w badaniu ENDEAVOR, gdzie Vd przyjmowano do momentu progresji choroby.

Do oceny profilu bezpieczeństwa wykorzystano dane z dnia odciążenia 19 lipca 2017 roku dla schematu Vd, uwzględniając zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAEs) trwającym 8 cykli i 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki. Natomiast TEAE występujące w grupie pacjentów stosujących Kd brano pod uwagę z całego czasu trwania badania ENDEAVOR.

Tabela 15. Ocena profilu bezpieczeństwa – porównanie Kd vs Vd z uwzględnieniem skorygowanych wartości dla ramienia Vd dla czasu leczenia trwającego 8 cykli

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Całkowity czas N* (lata)	N	n (%)	Dostosowanie ekspozycji w przeliczeniu na 100 pacjentolat	Rate ratio (Kd/Vd)
TEAE ogółem		Kd	33,8	463	457 (98,7)	1352,07 (1233,62; 1481,89)	0,6943 (0,6093; 0,7912)
		Vd	22,8	456	444 (97,4)	1947,37 (1774,40; 2137,20)	
TEAE ≥3 stopnia		Kd	233,5	463	379 (81,9)	162,31 (146,77; 179,50)	0,6338 (0,5442; 0,7381)
		Vd	114,8	456	294 (64,5)	256,10 (228,43; 287,11)	
Ciężkie TEAE		Kd	413,4	463	279 (60,3)	67,49 (60,02; 75,89)	0,6447 (0,5310; 0,7827)
		Vd	153,8	456	161 (35,3)	104,68 (89,70; 122,17)	
TEAE ≥3 stopnia prowadzące do przerwania leczenia co najmniej jednym badanym lekiem	ENDEAVOR (Ludwig, 2018)	Kd	433,3	463	246 (53,1)	56,77 (50,10; 64,33)	0,6202 (0,5049; 0,7618)
		Vd	157,3	456	144 (31,6)	91,54 (77,75; 107,79)	
TEAE prowadzące do przerwania leczenia co najmniej jednym badanym lekiem		Kd	545,0	463	137 (29,6)	25,14 (21,26; 29,72)	0,4215 (0,3267; 0,5439)
		Vd	174,4	456	104 (22,8)	59,63 (49,21; 72,27)	
TEAE prowadzące do przerwania leczenia bortezomibem lub karfilzomibem		Kd	568,2	463	120 (25,9)	21,12 (17,66; 25,26)	0,4122 (0,3139; 0,5413)
		Vd	177,6	456	91 (20,0)	51,24 (41,72; 62,93)	
Zgon w wyniku TEAE		Kd	574,6	463	31 (6,7)	5,40 (3,79; 7,67)	0,4893 (0,2789; 0,8585)
		Vd	181,4	456	20 (4,4)	11,03 (7,11; 17,09)	
		Kd	533,1	463	32 (6,9)	6,00 (4,24; 8,49)	

Neuropatia obwodowa ≥2 stopnia	Vd	153,3	456	140 (30,7)	91,32 (77,38; 107,78)	0,0657 (0,0448; 0,0965)
	Kd	560,2	463	11 (2,4)	1,96 (1,09; 3,55)	0,0886 (0,0454; 0,1729)
Neuropatia obwodowa ≥3 stopnia	Vd	175,9	456	39 (8,6)	22,17 (16,20; 30,35)	
	Kd	379,6	463	170 (36,7)	44,78 (38,53; 52,05)	0,4139 (0,3327; 0,5149)
Biegunka	Vd	141,4	456	153 (33,6)	108,20 (92,35; 126,78)	
	Kd	458,9	463	110 (23,8)	23,97 (19,88; 28,90)	0,5953 (0,4387; 0,8077)
Nudności	Vd	163,9	456	66 (14,5)	40,27 (31,64; 51,26)	
	Kd	500,9	463	75 (16,2)	14,97 (11,94; 18,78)	0,1903 (0,1422; 0,2547)
Zaparcia	Vd	144,9	456	114 (25,0)	78,67 (65,48; 94,53)	
	Kd	504,8	463	79 (17,1)	15,65 (12,55; 19,51)	0,8109 (0,5402; 1,2174)
Wymioty	Vd	171,0	456	33 (7,2)	19,30 (13,72; 27,15)	
	Kd	546,5	463	51 (11,0)	9,33 (7,09; 12,28)	1,1865 (0,6568; 2,1434)
Niewydolność serca	Vd	178,0	456	14 (3,1)	7,87 (4,66; 13,28)	
	Kd	407,4	463	157 (33,9)	38,54 (32,96; 45,06)	1,8070 (1,2579; 2,5956)
Nadciśnienie	Vd	168,8	456	36 (7,9)	21,33 (15,38; 29,57)	
	Kd	514,8	463	59 (12,7)	11,46 (8,88; 14,79)	1,8504 (0,9721; 3,5222)
Zdarzenia zakrzepowozatorowe	Vd	177,6	456	11 (2,4)	6,19 (3,43; 11,18)	

*jest to suma czasu do wystąpienia pierwszego TEAE dla wszystkich pacjentów w każdej badanej grupie;

Dane zawarte w abstrakcie *Ludwig, 2018* dotyczące bezpieczeństwa stosowania schematu Kd do momentu progresji choroby oraz Vd przez 8 cykli wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W większości punktów końcowych uwzględnionych w tabeli powyżej Kd uzyskał korzystniejsze wyniki mimo dłuższego okresu stosowania w porównaniu z komparatorem Vd₈ (schemat Vd stosowany przez 8 cykli).

Uwzględnienie w analizie długości leczenia bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem ograniczającego się do 8 cykli jest niezwykle istotne ze względu na zgodność z zalecanym dawkowaniem w charakterystyce produktu leczniczego. Również NICE dokonał przeglądu dostępnych danych na temat klinicznej i kosztowej efektywności działania karfilzomibu w dokumencie „*Karfilzomib dla uprzednio leczonego szpiczaka mnogiego [ID934]*”, gdzie zwrócił uwagę na fakt, iż właściwym jest ograniczenie czasu trwania leczenia bortezomibem do 8 cykli w modelu, gdyż jest to zgodne z praktyką kliniczną NHS oraz z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu dla bortezomibu. Co więcej, dane dla porównania schematu Kd stosowanego do momentu progresji choroby oraz terapii Vd, przyjmowanym przez 8 cykli, przedstawione są w postaci opublikowanego abstraktu (*Ludwig, 2018*) [32]. Dodatkowym argumentem, potwierdzającym zasadność stosowania bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem przez 8 cykli jest pozytywna opinia Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd). Analiza kliniczna opierała się na porównaniu efektywności klinicznej DVd vs Vd, wykorzystując wyniki z badania *CASTOR*, w którym leczenie Vd obejmowało nie więcej niż 8 cykli.

Powyższe dowody stanowią mocną argumentację dla potrzeby ograniczenia czasu leczenia schematem Vd do 8 cykli u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w związku z czym, wyniki uwzględniające skorygowany czas leczenia w badaniu ENDEAVOR powinny być brane pod uwagę przy ocenie efektywności klinicznej leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem. Ryzyko wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia zgonu jest jeszcze większe dla schematu Vd stosowanego przez 8 cykli w porównaniu z terapią Kd, w odniesieniu do ryzyka obserwowanego w badaniu *ENDEAVOR*, gdzie Vd przyjmowano do momentu progresji choroby.

5.4. Porównanie pośrednie – Kd (badanie ENDEAVOR) vs Vd (skorygowany czas leczenia bortezomibem – 8 cykli)

Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii – NICE dokonał przeglądu dostępnych danych na temat klinicznej i kosztowej efektywności karfilzomibu w dokumencie „*Karfilzomib dla uprzednio leczonego szpiczaka mnogiego [ID934]*” [34]. Zwrócono uwagę na czas trwania leczenia bortezomibem w badaniu *ENDEAVOR*, który odbiega od praktyki klinicznej w długości leczenia. Zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, bortezomib powinien być stosowany dwa razy w tygodniu przez 8 cykli (21-dniowe cykle leczenia), podczas gdy badanie *ENDEAVOR* zakładało przyjmowanie schematu Vd dożylnie do momentu progresji choroby. W konsultacjach z ekspertami klinicznymi ustalono, iż w praktyce lekarze preferują podawanie bortezomibu raz w tygodniu podskórnie, ze względu na mniejszą liczbę działań niepożądanych. W odpowiedzi na dokument konsultacyjny, firma Amgen przedstawiła analizę scenariuszy, w której czas trwania leczenia bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem przy użyciu skorygowanego porównania pośredniego (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*) był ograniczony do 8 cykli. Na podstawie otrzymanych analiz komitet uznał za właściwe, aby ograniczyć czas trwania leczenia bortezomibem do 8 cykli w modelu, zgodnie z praktyką kliniczną w Anglii i Walii, co prawdopodobnie zmniejszy skuteczność bortezomibu w porównaniu z kontynuowaniem leczenia do progresji.

Poniżej w tabeli przedstawiono dane dla punktów końcowych PFS oraz OS dla porównania czasu leczenia Vd stosowanego do 8 cykli w badaniu *CASTOR* z wynikami dla Vd stosowanego do momentu progresji choroby (badanie *ENDEAVOR*). Wyniki pochodzą z dokumentu zawierającego odpowiedzi na dokument konsultacyjny NICE.

Tabela 16. Wyniki dla porównania Vd w różnych długościach leczenia.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Liczba cykli leczenia w badaniu	HR (95%CI)
PFS [^]	CASTOR	Vd	8	1,36 (0,91; 2,03)
	ENDEAVOR	Vd	Do momentu progresji choroby	
OS ^{^^}	CASTOR	Vd	8	1,46 (0,75; 2,87)
	ENDEAVOR	Vd	Do momentu progresji choroby	

[^]data odcięcia danych 3 marca 2016; ^{^^} data odcięcia danych 3 stycznia 2017

Na podstawie powyższych danych można zauważyć, iż stosowanie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem do momentu progresji choroby wpływa korzystnie na wyniki uzyskane przez pacjentów z RRMM w porównaniu z chorymi przyjmującymi leczenie Vd przez 8 cykli.

Różnice pomiędzy wartościami dla punktu końcowego PFS z abstraktu *Ludwig 2018* (podrozdział 5.3), a danymi z dokumentu zawierającego odpowiedzi na dokument konsultacyjny NICE mogą wynikać z wykorzystania innego czasu odcięcia danych dla PFS w badaniu *ENDEAVOR*. W abstrakcie *Ludwig 2018* czas odcięcia danych nastąpił dnia 10 listopada 2014, natomiast w odpowiedzi na dokument konsultacyjny dla PFS czas odcięcia przypadła na dzień 3 marca 2016 roku.

Na podstawie powyższych danych, zawierających wartości HR dla punktów końcowych PFS i OS dla badania *ENDEAVOR* uwzględniające krótszy okres leczenia schematem Vd (maksymalnie 8 cykli – badanie *CASTOR*) oraz wykorzystując dane z badania *ENDEAVOR* dla schematów leczenia Kd i Vd, zaistniała możliwość przeprowadzenia analizy pośredniej. Umożliwia ona porównanie schematu leczenia Kd stosowanego do momentu progresji choroby (mediana 12 cykli) z schematem Vd przyjmowanym przez pacjentów do 8 cykli.

Tabela 17. Porównanie pośrednie schematów Kd vs Vd₈.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Liczba cykli leczenia w badaniu	HR (95%CI)	Wynik analizy pośredniej HR (95%CI)	Wartość p
PFS	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2016)	Kd	12*	0,53 (0,44; 0,65)	0,39 (0,25; 0,61) metoda fixed	<0,001
		Vd	8* (5-15)			
	CASTOR	Vd ₈	8	1,36 (0,91; 2,03)		
	ENDEAVOR	Vd	8* (5-15)			
OS	ENDEAVOR (Dimopoulos, 2017)	Kd	12*	0,79 (0,65; 0,96)	0,54 (0,27; 1,09)	0,085
		Vd	8* (5-15)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Liczba cykli leczenia w badaniu	HR (95%CI)	Wynik analizy pośredniej HR (95%CI)	Wartość p
	CASTOR	Vd ₈	8	1,46 (0,75; 2,87)	metoda fixed	
	ENDEAVOR	Vd	8* (5-15)			

*mediana; Vd₈ – schemat Vd stosowany przez 8 cykli

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania schematu Kd stosowanego do momentu progresji choroby vs schemat Vd przyjmowany przez pacjentów przez 8 cykli wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii karfilzomibem dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu. PFS stanowi główny punkt końcowy w badaniu ENDEAVOR, dla którego wynik analizy pośredniej wyniósł HR=0,39 (95%CI: 0,25;0,61), p=<0,001. W publikacji *Dimopoulos, 2016* do badania ENDEAVOR w bezpośrednim porównaniu Kd vs Vd, gdzie obie interwencje stosowane były do czasu uzyskania przez pacjentów progresji choroby lub zgonu, wartość HR dla PFS wyniosła 0,53 (95%CI: 0,44; 0,65) stanowiąc również znamienne statystycznie wyniki (p=<0,001). Na podstawie dostępnych danych można zauważyć, iż stosowanie schematu Vd w dłuższym okresie przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia pacjentów bez progresji choroby lub zgonu. Przyjmowanie bortezomibu w kojarzeniu z deksametazonem przez okres 8 cykli wpływa na powiększenie różnicy pomiędzy porównywanymi schematami z korzyścią dla Kd.

Analogiczna sytuacja ma miejsce dla punktu końcowego – przeżycie całkowite (OS). Wynik analizy pośredniej wyniósł HR=0,54 (95%CI: 0,27; 1,09) nie jest istotny statystycznie. Jednak tendencja kształtowania się wyników pozostaje ze względu na pogorszenie wartości hazardu względnego dla porównania Kd vs Vd₈. Analizowane schematy, stosowane do momentu progresji choroby, w porównaniu bezpośrednim uzyskały wyższą wartość dla HR, równą 0,79 (95%CI:0,65; 0,96) dla OS. Wynik ten był istotny statystycznie.

5.5. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania dla badanej interwencji nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących schemat Kd z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

W oparciu o odnalezione przeglądy systematyczne (między innymi *Maiese, 2018*]) zidentyfikowano badania kliniczne, w których jedną z badanych interwencji stanowił schemat Pd. Należą do nich: *MM-003*, *MM-002*, *IFM2009-02* oraz *NCT01319422*.

Po przeanalizowaniu dostępnych badań klinicznych dla populacji pacjentów z RRMM, stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lub analizy sieciowej z uwzględnieniem badania ENDEAVOR (schemat Kd) i wyżej wymienionych badań klinicznych dla terapii Pd. W celu odnalezienia najbardziej aktualnych badań RCT dla komparatora, przeprowadzono uzupełniające wyszukiwanie z wykorzystaniem strategii wyszukiwania z przeglądu systematycznego *Maiese, 2018*, którego przegląd dostępnych danych obejmował okres do września 2016. Uzupełniające wyszukiwanie z dnia 29 stycznia 2019 roku nie dostarczyło żadnych nowych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego lub analizy sieciowej. W związku z powyższym, podjęto decyzję o przedstawieniu w niniejszej analizie *unadjusted*

comparison, stanowiącego proste zestawienie danych z badania *ENDEAVOR* dla schematu Kd vs zidentyfikowane badania dla terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem.

Podejmując się przedstawienia *unadjusted comparison* dla schematów Kd vs Pd, w pierwszej kolejności zwrócono uwagę na populacje pacjentów w badaniach sprawdzających efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, tak, aby były one homogenne z chorymi włączonymi do badania klinicznego *ENDEAVOR*. **Główne kryterium stanowiła liczba przyjmowanych uprzednio linii leczenia - w badaniu *ENDEAVOR* pacjenci mogli stosować co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Dodatkowy warunek włączenia do badania stanowiła udokumentowana przynajmniej częściowa odpowiedź (PR) na co najmniej 1 linię leczenia.** Niestety żadne z zidentyfikowanych badań dla terapii pomalidomidem nie spełniało powyższych kryteriów. Badanie *MM-003* z wszystkich dostępnych zostało przeprowadzone na największej liczbie pacjentów (N=455). Jednakże eksperyment uwzględniał osoby chore na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, które przyjęły co najmniej 2 linie leczenia oraz posiadały potwierdzoną oporność na bortezomib oraz lenalidomid. Powyższe kryteria włączenia do badania *MM-003* w znacznym stopniu zawężają populację pacjentów, która mogłaby zostać zestawiona z populacją chorych włączonych do badania *ENDEAVOR*. Mając na uwadze, aby porównanie interwencji zostało przeprowadzone w sposób rzetelny z uwzględnieniem najbardziej zbliżonych populacji pacjentów, analitycy stwierdzają, iż nie ma możliwości przedstawienia jakościowej analizy danych dla porównania Kd vs Pd z wykorzystaniem dostępnych badań klinicznych. Tabelę z charakterystykami badań dla schematu Pd oraz oceną ich homogenności zamieszczono w załączniku 11.8.

6. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU KARFILZOMIBU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM (Kd) W LECZENIU PACJENTÓW Z NAWROTOWYM LUB OPORNYM SZPICZAKIEM MNOGIM – BADANIE ARROW

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania publikacji dla karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne III fazy – ARROW (Moreau, 2018). Celem badania była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa schematu Kd, podawanego raz lub dwa razy tygodniowo. W badaniu brali udział pacjenci dorośli z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy byli uprzednio leczeni dwoma lub trzema terapiami składającymi się z inhibitora proteasomu i środka immunomodulującego. Kryterium włączenia stanowiła oporność na ostatnio stosowaną terapię (w tym bortezomib lub icksazomib). 478 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup (1: 1) dla karfilzomibu przyjmowanego:

- **Raz w tygodniu** (N=240) – w dniach 1, 8 i 15 każdego cyklu **70 mg/m²** karfilzomibu dożylnie (wyjątek: tylko pierwszego dnia pierwszego cyklu 20 mg/m²) + deksametazon 40 mg w dniach 1, 8 i 15 każdego cyklu oraz również 22 dnia cyklu tylko w cyklach 1-9.
- **Dwa razy w tygodniu** (N=238) – w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 cyklu **27 mg/m²** karfilzomibu dożylnie (wyjątek: tylko pierwszego i drugiego dnia pierwszego cyklu 20 mg / m²) + deksametazon 40 mg w dniach 1, 8 i 15 każdego cyklu oraz również 22 dnia cyklu tylko w cyklach 1-9.

W obu grupach leczenie prowadzono do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu leczenia w grupie przyjmujących lek raz w tygodniu wyniosła 38 tygodni, a w grupie leczonych dwa razy w tygodniu 29,1 tygodni.

Badanie ARROW zaprojektowano w celu potwierdzenia wcześniejszych wyników z badania I fazy CHAMPION-1, w którym ustalono 70 mg/m² jako maksymalną tolerowaną dawkę karfilzomibu [37].

Ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *Intention to treat*), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji, natomiast w analizie profilu bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (ang. *safety population*).

Głównym celem badania była ocena skuteczności na podstawie **czasu wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS)**. Karfilzomib podawany raz na tydzień w dawce 70 mg/m² w połączeniu z deksametazonem umożliwił przeżycie pacjentom z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim 3,6 miesiąca dłużej bez pogorszenia stanu zdrowia w porównaniu z podawanym dwa razy na tydzień karfilzomibem w dawce 27 mg/m² (mediana 11,2 miesięcy (95%CI: 8,6; 13,0) vs 7,6 miesięcy (95%CI: 5,8; 9,2)). Hazard względny wyniósł **0,69 (95%CI: 0,54; 0,88)**, jest to wynik istotny statystycznie (**p=0,0029**). W punkcie odcięcia (15.06.2017 r.) odnotowano 58 zgonów w populacji chorych stosujących karfilzomib raz w tygodniu i 68 zgonów u pacjentów przyjmujących lek dwa razy w tygodniu. W czasie przeprowadzanej analizy, w grupie pacjentów przyjmujących karfilzomib w okresie obserwacji wynoszącym 31,2 i 12,6 miesięcy mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnym z ramion badania. Odsetek odpowiedzi na leczenie był porównywalny w obu grupach z wyjątkiem całkowitego odsetka odpowiedzi, bardzo dobrej lub lepszej odpowiedzi częściowej oraz bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR), które były wyższe w populacji pacjentów przyjmujących schemat Kd raz w tygodniu.

Tabela 18. *ARROW (Moreau, 2018)* – skuteczność kliniczna

	Karfilzomib raz w tygodniu (70 mg/m ²) (N=240)	Karfilzomib dwa razy w tygodniu (27 mg/m ²) (N=238)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS)		
mediana [miesiące] (95% CI)	11,2 (95%CI:8,6; 13,0)	7,6 (95%CI:5,8; 9,2)
HR (95% CI)	0,69 (0,54; 0,88)	
Wartość p	0,0029	
Przeżycie całkowite (OS)		
Zgony, n(%)	58 (24,2)	68 (28,6)
mediana [miesiące](95% CI)	NA	NA
HR (95% CI)	0,80 (0,56; 1,14)	
Wartość p	0,214	
Odpowiedź na leczenie, n(%)		
całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)	151* (62,9)	97* (40,8)
odpowiedź całkowita lub lepsza	17 (7)	4 (2)
rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	4 (2)	0
odpowiedź całkowita (CR)	13 (5)	4 (2)
bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa	82 (34)	32 (13)
bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	65 (27)	28 (12)
odpowiedź częściowa (PR)	69 (29)	65 (27)
minimalna odpowiedź (MR)	14 (6)	26 (11)
stabilizacja choroby (SD)	33 (14)	75 (32)
progresja choroby (PD)	21 (9)	22 (9)

NA-nie osiągnięto; * obliczono na podstawie dostępnych danych;

Częstość występowania działań niepożądanych 3. stopnia lub gorszych była większa w grupie pacjentów przyjmujących karfilzomib raz w tygodniu, niż w grupie 2 razy w tygodniu (68% vs 62%). Do najczęściej występujących w obu grupach AE ≥3 stopnia należały: anemia, zapalenie płuc, małopłytkowość, neutropenia i nadciśnienie.

Podsumowując, badanie kliniczne *ARROW* oceniało skuteczność i profil bezpieczeństwa stosowania schematu Kd raz i dwa razy w tygodniu, jednak należy podkreślić, że nie spełniało kryteriów włączenia (zgodnie z PICOS), ze względu na odmienne niż w ChPL dawkowanie leku. Badanie *ARROW* zostało jednak uwzględnione w ramach dodatkowej analizy, gdyż pokazuje ważny aspekt modyfikacji dawkowania, który ma uzasadnienie kliniczne i jest korzystny dla pacjenta. Warto zatem zauważyć, że eksperyment ten dostarcza cennych informacji dotyczących skuteczności stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w innym dawkowaniu niż to uwzględnione w badaniu ENDEAVOR i w ChPL Kyprolis®. Co więcej, stosowanie karfilzomibu raz na tydzień w dawce 70 mg/m² w połączeniu z deksametazonem umożliwia przeżycie pacjentom z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim 3,6 miesiąca dłużej, bez pogorszenia stanu zdrowia w porównaniu z podawanym dwa razy na tydzień karfilzomibem w dawce 27 mg/m² z deksametazonem. Istotny jest również fakt, iż ogólny profil

bezpieczeństwa schematu stosowanego raz na tydzień był porównywalny z profilem leczenia przyjmowanym dwa razy na tydzień.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

6.1. Podsumowanie dodatkowej oceny skuteczności

Wyniki badania *ARROW*, zaprezentowane w ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, wskazują na możliwe zastosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w innej dawce, niż ta zalecana w charakterystyce produktu leczniczego we wskazaniu RRMM. Karfilzomib 70 mg/m² w skojarzeniu z deksametazonem przyjmowany raz w tygodniu nie wpływa negatywnie na profil bezpieczeństwa, jednocześnie wydłużając czas przeżycia wolny od progresji. [REDACTED]

[REDACTED] Dawka karfilzomibu równa 56 mg/m² stosowana dwa razy w tygodniu jest obecnie rekomendowana i stosowana w praktyce

klinicznej, jednak powyższe wyniki wskazują na możliwość ograniczenia wizyt pacjentów w szpitalu do jednej tygodniowo, przy zachowaniu tych samych efektów zdrowotnych, a nawet lepszych biorąc pod uwagę przedstawione powyżej wyniki. W październiku 2018 roku FDA na podstawie wyników badania *ARROW* zatwierdziła kombinację karfilzomibu z deksametazonem stosowaną raz w tygodniu do leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim (RRMM). Jest to trzecie zatwierdzone wskazanie dla inhibitora proteasomu (karfilzomib), który wcześniej uzyskał rejestrację jako monoterapia, jak i w połączeniu z deksametazonem lub deksametazonem z lenalidomidem w tej populacji pacjentów.

7. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA SCHEMATU KARFILZOMIB W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM (Kd) W LECZENIU PACJENTÓW Z NAWROTOWYM LUB OPORNYM SZPICZAKIEM MNOGIM

7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest karfilzomib (produkt leczniczy Kyprolis®) podawany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kyprolis® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 11.02.2019, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Leków i Żywności (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili obszerne wyszukiwanie w celu identyfikacji dostępnych materiałów dotyczących oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Kyprolis® (karfilzomib).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Kyprolis® raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak:

- European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>),
- Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA);
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 29.01.2019 r.

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kyprolis®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kyprolis® [44].

Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania. Uwzględniono działania niepożądane występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 19. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kyprolis® (ChPL)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie płuc	+			
	Zakażenie dróg oddechowych	+			
	Posocznica		+		
	Zakażenie płuc		+		
	Grypa		+		
	Wirus półpaśca*		+		
	Zakażenie dróg moczowych		+		
	Zapalenie oskrzeli		+		
	Zapalenie żołądka i jelit		+		
	Zakażenie wirusowe		+		
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła		+		
	Zapalenie błony śluzowej nosa		+		
	Zapalenie jelita grubego spowodowane zakażeniem bakterią <i>Clostridium difficile</i>				+
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	+			
	Neutropenia	+			
	Niedokrwistość	+			
	Limfopenia	+			
	Leukopenia	+			
	Gorączka neutropeniczna		+		
	HUS			+	
	TTP				+
Mikroangiopatia zakrzepowa				+	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek			+	

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	+		
	Hiperglikemia	+		
	Zmniejszenie łaknienia	+		
	Odwodnienie		+	
	Hiperkaliemia		+	
	Hipomagnezemia		+	
	Hiponatremia		+	
	Hiperkalcemia		+	
	Hipokalcemia		+	
	Hipofosfatemia		+	
	Hiperurykemia		+	
	Hipoalbuminemia		+	
	TLS			+
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	+		
	Zaburzenia lękowe		+	
	Splątanie		+	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	+		
	Neuropatia obwodowa	+		
	Bóle głowy	+		
	Parestezje		+	
	Niedoczulica		+	
	Krwotok wewnątrzczaszkowy			+
	Incydenty naczyniowomózgowe			+
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			+
	Niedokrwienie mięśnia sercowego			+

	Zapalenie osierdzia			+
	Wysięk osierdziowy			+
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			+
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej		+	

	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		+
	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy		+
	Hiperbilirubinemia		+
	Niewydolność wątroby		+
	Cholestaza		+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		+
	Świąd		+
	Rumień		+
	Nadmierna potliwość		+
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	+	
	Bóle stawów	+	
	Ból kończyny	+	
	Skurcze mięśni	+	
	Ból kostno-mięśniowy		+
	Ból kostno-mięśniowy w obrębie klatki piersiowej		+
	Ból kości		+
	Ból mięśni		+
	Oslabienie siły mięśni		+
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	+	
	Ostre uszkodzenie nerek		+
	Niewydolność nerek		+
	Zaburzenia czynności nerek		+
	Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny		+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	+	
	Obrzęk obwodowy	+	
	Oslabienie	+	
	Zmęczenie	+	
	Dreszcze	+	
	Ból w klatce piersiowej		+
	Ból		+
	Odczyny w miejscu podania infuzji		+
	Objawy grypopodobne		+
	Złe samopoczucie		+

	Zespół dysfunkcji wielonarządowych	+
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego	+
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	+
Uszkodzenia, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja na infuzję	+

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

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, PRES, mikroangiopatię zakrzepową i TTP/HUS.

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis® działania kardi toksyczne 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.

Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego

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

Duszność

Duszność zgłoszono u około 30% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis®. W większości przypadków działania niepożądane w postaci duszności nie były uważane za ciężkie (u <5% 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 20% pacjentów, a u 7,5% 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 34% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis®, a u około 20% pacjentów miały miejsce zdarzenia związane

z małopłytkowością ≥ 3 . stopnia. 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.

Żyłne 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 dwóch badań fazy 3 (ASPIRE i ENDEAVOR). W badaniu ENDEAVOR 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.

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).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 75 lat)

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.

Interakcje z innymi lekami

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z substratami P-gp (np. digoksyną, kolchicyną), natomiast ryzyko występowania klinicznie istotnych interakcji z substratami OATP1B1 i UGT1A1 jest prawdopodobnie niewielkie.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania karfilzomibu u kobiet w ciąży. Na podstawie mechanizmu działania oraz wyników badań na zwierzętach ustalono, że Kyprolis® podawany kobietom w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. Kyprolis® nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że oczekiwane korzyści przeważają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karfilzomib lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. W oparciu o właściwości farmakokinetyczne, ryzyko dla karmionego piersią dziecka nie może zostać wykluczone. Z tego względu, jako środek ostrożności, karmienie piersią jest przeciwwskazane w czasie leczenia produktem Kyprolis® i przez co najmniej 2 dni po jego zakończeniu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności u zwierząt.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji przedstawionych na stronach FDA, MHRA, EMA, UMC i URPL

EMA

Na stronie internetowej EMA zamieszczony jest przegląd informacji o produkcie leczniczym Kyprolis® zaktualizowany dnia 27 marca 2018 roku. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Kyprolis® (które mogą dotyczyć więcej niż 1 na 5 osób) zalicza się: niedokrwistość (niska liczba krwinek czerwonych), zmęczenie, nudności, biegunkę, trombocytopenię, gorączkę, duszność, zakażenia dróg oddechowych, kaszel i neutropenię.

Najcięższe działania niepożądane obejmują toksyczny wpływ na serce, płuca i wątrobę oraz nadciśnienie (wysokie ciśnienie krwi), które może być ciężkie. Inne ciężkie działania niepożądane to duszność, ostra niewydolność nerek, zespół lizy guza (powikłania spowodowane rozpadem komórek rakowych), reakcje związane z wlewem, trombocytopenia, krwawienie wewnętrzne, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (zaburzenie mózgu, które może powodować ból głowy, dezorientację, drgawki i utratę widzenia i które z czasem może ulec poprawie) oraz mikroangiopatia zakrzepowa i TTP/HUS (choroby cechujące się problemami z układem krzepnięcia krwi).

Leku Kyprolis® nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią. Pełny wykaz działań niepożądanych i ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta.

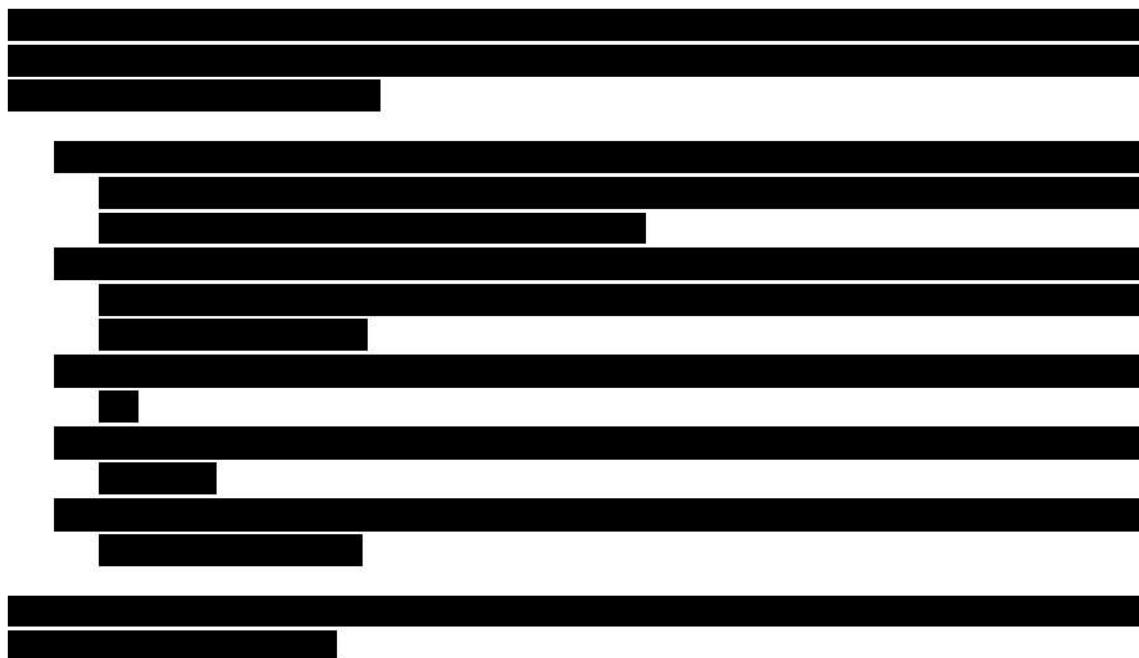
Kyprolis® znajduje się na liście leków objętych dodatkowym monitoringiem.

Na stronach **Food and Drug Administration, Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), WHO Uppsala Monitoring Centre** oraz **Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych** nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kyprolis®.

7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych przedstawionych w PSUR

[Redacted content]

[Redacted content]



7.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

W wyniku wyszukiwania przeglądów systematycznych odnaleziono 2 publikacje dotyczące oceny bezpieczeństwa karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem: *Chari 2018* [48] i *Shah 2018* [47].

W badaniu *Chari 2018* przedstawione zostały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, przyczyny redukcji leczenia i zaprzestania leczenia oraz zgony z powodów sercowo-naczyniowych, które wystąpiły w badaniu *ENDEVAOR* gdzie badano schemat leczenia Kd u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim (RRMM) [Tabela 20]. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi sercowo-naczyniowymi dowolnego stopnia oraz ≥ 3 stopnia były duszności i nadciśnienie. Najczęstszą przyczyną redukcji dawki były nadciśnienie (3,2%) i duszności (2,8%). Najczęstszą przyczyną zaprzestania leczenia był zawał serca (2,8%). Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych nastąpiły z powodu zawału serca (0,4%).

U 38 pacjentów leczonych za pomocą schematu Kd doszło do niewydolności serca, z czego 36,8% epizodów niewydolności serca zostało wyleczonych. Doszło również do 2 zgonów z powodu niewydolności serca [Tabela 21].

Badane również były: frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), funkcja prawej komory (RV) oraz skurczowe ciśnienie tętnicy płucnej (PASP) u pacjentów leczonych za pomocą Kd. Wymienione parametry utrzymywały się na podobnym stałym poziomie przez 96 tygodni leczenia [Tabela 22].

Tabela 20. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, redukcja leczenia, zaprzestanie leczenia i zgony w badaniu *Chari 2018*

Punkt końcowy		N	n (%)
Związane z leczeniem sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, dowolny stopień	Zawał serca	463	38 (8,2)
	Nadciśnienie	463	120 (25,9)

	Duszność	463	143 (30,9)
	Choroba niedokrwienna serca	463	13 (2,8)
Związane z leczeniem sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, ≥ 3 stopień	Zawał serca	463	22 (4,8)
	Nadciśnienie	463	44 (9,5)
	Duszność	463	26 (5,6)
	Choroba niedokrwienna serca	463	8 (1,7)
Przyczyna redukcji leczenia	Zawał serca	463	7 (1,5)
	Nadciśnienie	463	15 (3,2)
	Duszność	463	13 (2,8)
	Choroba niedokrwienna serca	463	3 (0,6)
Przyczyna zaprzestania leczenia	Zawał serca	463	13 (2,8)
	Nadciśnienie	463	2 (0,4)
	Duszność	463	5 (1,1)
	Choroba niedokrwienna serca	463	5 (1,1)
Przyczyna zgonu	Zawał serca	463	2 (0,4)
	Nadciśnienie	463	0
	Duszność	463	0
	Choroba niedokrwienna serca	463	0

Tabela 21. Wynik zdarzeń związanych z niewydolnością serca w badaniu *Chari 2018*

Punkt końcowy		N	n (%)
Pacjenci z niewydolnością serca		38	
Zdarzenia związane z niewydolności serca, dowolnego stopnia (standaryzowane zapytanie MedDRA, wąski zakres)	Rozwiązane	38	14 (36,8)
	Rozwiązane z następstwami	38	0
	Nierozwiązane	38	23 (60,5)
	Zgony	38	2 (5,3)

Tabela 22. Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), funkcji prawej komory (RV) oraz skurczowego ciśnienia tętnicy płucnej (PASP) w badaniu *Chari 2018*

Czas wizyty	LVEF (%); średnia	RV (%); średnia	PASP (%); średnia
Wartość wyjściowa	63,3	42,8	26,4
12 tydzień	63,38	41,91	28,72
24 tydzień	62,84	42,08	28
36 tydzień	62,29	42,24	27,27
48 tydzień	61,75	42,41	26,55
60 tydzień	61,21	42,57	25,82
72 tydzień	60,66	42,74	25,10
84 tydzień	60,12	42,90	24,37
96 tydzień	59,58	43,07	23,65

Do przeglądu *Shah 2018* włączono badania, w których oceniane były zdarzenia kardi toksyczne oraz związane z nadciśnieniem występujące u pacjentów z RRMM leczonych za pomocą schematu Kd [Tabela 23].

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane związane z kardi toksycznością i nadciśnieniem u pacjentów z RRMM leczonych za pomocą schematu Kd w przeglądzie systematycznym *Shah 2018*

Badanie	Liczba pacjentów	Zdarzenia kardi toksyczne, n		Zdarzenia związane z nadciśnieniem, n	
		Dowolny stopień	Wysoki stopień	Dowolny stopień	Wysoki stopień
Dimopoulos 2016	929	50	30	115	41
Badros 2013	50	-	1	-	-
Watanabe 2016	50	5	1	10	4
Berenson 2016	116	5	5	-	7

8. WNIOSKI

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem vs lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Kd vs Rd)



Jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z publikacji do badań klinicznych *ENDEAVOR* i *ASPIRE*, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w skuteczności obu schematów leczenia. Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących schemat Kd wynosiła 189, podczas gdy w grupie Rd zmarło 267 osób. Wyniki te dotyczą jednak różnych okresów obserwacji. **Mediana przeżycia całkowitego dla schematu Kd** w okresie obserwacji 37,5 miesięcy **wynosiła 47,6 miesięcy**. Natomiast dla populacji pacjentów stosujących **schemat Rd**, obserwowanych przez dłuższy czas (mediana równa 67,1 miesiąca) **OS był niższy i wyniósł 40,4 miesięcy**. **Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wśród pacjentów leczonych schematem Kd wynosiła 18,7 miesięcy i była dłuższa niż w grupie Rd dla wszystkich dostępnych okresów obserwacji**.

Dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, wyższe odsetki dla schematu Kd w porównaniu z Rd odnotowano dla: **całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR), odpowiedzi całkowitej lub lepszej, odpowiedzi całkowitej (CR), bardzo dobrej lub lepszej odpowiedzi częściowej oraz bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR)**. **Warto ponadto zauważyć, że okres obserwacji dla odpowiedzi na leczenie był prawie trzykrotnie dłuższy w badaniu dla Rd (mediana równa 31,5 msc.) niż w badaniu dla Kd (mediana równa 11,9 msc.)**.

Analizując wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych dla schematów Kd oraz Rd można zauważyć porównywalny dla obu schematów leczenia czas trwania odpowiedzi (21,3 vs 21,2 msc.) oraz czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (1,1 vs 1,0 msc.). Mimo dłuższego okresu leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (mediana 57 tyg.), czas do następnego leczenia był krótszy (mediana 24,4 msc.) niż w badaniu *ENDEAVOR*, gdzie pacjenci przyjmowali Kd przez 48 tygodni, a następne leczenie rozpoczęli po 26,3 miesiącach. **Dodatkowo, przeżycie całkowite od momentu progresji choroby również było dłuższe w populacji pacjentów leczonych Kd niż Rd (21,5 vs 14 msc.)**.

Na podstawie **zestawienia danych dla Kd i Rd można zaobserwować porównywalny profil bezpieczeństwa obu interwencji** w zakresie takich punktów końcowych jak przerwanie badania ogółem, z powodu określonych przyczyn oraz zgonów w wyniku zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane ogółem w każdym stopniu nasilenia wystąpiły u 99% pacjentów stosujących schemat Kd, natomiast Rd u 97,9%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą anemia, biegunka, gorączka, duszności, zmęczenie i nadciśnienie. Niewydolność serca (≥ 3 stopnia) wystąpiła u 6% pacjentów w grupie Kd i u 2,1% w Rd, a ostra niewydolność nerek u odpowiednio 6% i 3,3% leczonych. Ciężkie zdarzenia niepożądane rozpoznano u 59% pacjentów z grupy Kd i u 53,7% z grupy Rd.

Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem vs bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd vs Vd)

Wyniki porównania Kd vs Vd wskazują, że schemat Kd istotnie wydłuża czas przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu ze schematem Vd (mediana OS wynosiła 47,6 miesięcy (95% CI: 42,5; NA) dla Kd w porównaniu

z 40,0 miesiącami (95% CI: 32,6; 42,3) dla Vd; HR=0,79 (95%CI: 0,65; 0,96), p=0,01). Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących schemat Kd wynosiła 189, podczas gdy w grupie Vd zmarło 209 osób. **Stosowanie Kd wpływa również na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu w czasie o 47% w porównaniu do terapii Vd (HR=0,53 (95%CI: 0,44; 0,65), p<0,0001). Różnica w medianach PFS wyniosła 18,7 msc. i 9,4 msc. odpowiednio dla Kd i Vd).**

Dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, wyższe odsetki dla schematu Kd w porównaniu z Vd odnotowano dla: **całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR), odpowiedzi całkowitej lub lepszej, odpowiedzi całkowitej (CR), bardzo dobrej lub lepszej odpowiedzi częściowej oraz bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR).** Czas leczenia był dłuższy u pacjentów przyjmujących Kd, natomiast obydwa schematy były stosowane do momentu progresji choroby. Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie był taki sam w obu badanych grupach i wynosił 1,1 miesiący. **Z kolei, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była znacząco dłuższa u chorych stosujących Kd w porównaniu z pacjentami leczonymi Vd i wynosiła odpowiednio 21,3 i 10,4 miesiący. Przedstawione dane wskazują na zdecydowanie lepszą odpowiedź na leczenie u pacjentów stosujących schemat Kd, szczególnie istotne jest ponad dwukrotne wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy Vd.**

W celu przedstawienia danych dla porównania schematów Kd vs Vd, najlepiej odzwierciedlających obecną praktykę kliniczną, zdecydowano się na analizę wyników zawartych w abstrakcie *Ludwig, 2018*. Uwzględniają one czas trwania leczenia bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem dla 8 cykli, czyli krócej niż w badaniu *ENDEAVOR*, gdzie schemat Vd podawany jest do momentu progresji choroby. Dawkowanie schematu Vd przez maksymalnie 8 cykli jest zgodne z dawkowaniem rejestracyjnym opisanym w charakterystyce produktu leczniczego.

Ocenę efektywności klinicznej na podstawie punktu końcowego czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla porównania schematów Kd i Vd oparto na danych z badania *ENDEAVOR* (data odcięcia 10.11.2014) oraz *CASTOR* (data odcięcia 30.08.2017). W celu oszacowania PFS dla terapii Vd trwającej 8 cykli wykorzystano metodę modelowania. Uzyskane wyniki wskazują, że **czas trwania leczenia schematem Vd ma istotny wpływ na czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). W przypadku stosowania schematu Vd przez 8 cykli, ryzyko wystąpienia progresji jest większe w porównaniu z terapią Kd, niż obserwowane w badaniu ENDEAVOR, gdzie Vd przyjmowano do momentu progresji choroby.**

Uwzględnienie w analizie długości leczenia bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem ograniczającego się do 8 cykli jest niezwykle istotne ze względu na zgodność z zalecanym dawkowaniem w charakterystyce produktu leczniczego. Również NICE dokonał przeglądu dostępnych danych na temat klinicznej i kosztowej efektywności działania karfilzomibu, gdzie zwrócił uwagę na fakt, iż właściwym jest ograniczenie czasu trwania leczenia bortezomibem w modelu do 8 cykli, gdyż jest to zgodne z praktyką kliniczną NHS oraz z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu dla bortezomibu. Analiza pośrednia przeprowadzona przez NICE (Kd stosowany do momentu progresji choroby vs Vd stosowany przez 8 cykli) wykazała **istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii karfilzomibem dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu. Wyniki dla badania ENDEAVOR, pochodzące z publikacji Dimopoulos 2016, wskazują na 47% niższe ryzyko progresji choroby lub zgonu, natomiast dane z porównania pośredniego NICE wskazują na 61% niższe ryzyko u chorych przyjmujących Kd w porównaniu do grupy Vd.**

Dodatkowym argumentem, potwierdzającym zasadność stosowania Vd przez 8 cykli jest pozytywna opinia Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD). Analiza kliniczna opierała się na porównaniu efektywności klinicznej DVD vs Vd, wykorzystując wyniki z badania *CASTOR*, w którym leczenie Vd obejmowało nie więcej niż 8 cykli.

Powyższe dowody stanowią mocną argumentację dla potrzeby ograniczenia czasu leczenia schematem Vd do 8 cykli u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w związku z czym, wyniki uwzględniające skorygowany czas leczenia w badaniu *ENDEAVOR* powinny być brane pod uwagę przy ocenie efektywności klinicznej leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Vd wykazała, iż pacjenci stosujący karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem istotnie statystycznie ($p=0,015$) rzadziej przerywali leczenie ogółem w porównaniu z chorymi przyjmującymi bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem. Dla pozostałych punktów końcowych, takich jak przerwanie leczenia z powodu: progresji choroby, AEs, decyzji pacjenta, decyzji badacza, zgonu, wycofania zgody, niezgodności lub innych oraz przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic. Pacjenci przyjmujący Kd przerywali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych dużo później, niż chorzy włączeni do terapii Vd (6,8 vs 4,3 msc.). Liczba zgonów w obu badanych grupach nie różniła się istotnie statystycznie. Jedynie istotnie więcej zgonów miało miejsce z przyczyn nieznanych, w populacji chorych stosujących Vd.

Przeprowadzona analiza dla porównania Kd vs Vd wykazała istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa schematu Kd w ocenie zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia występujących u $\geq 5\%$ pacjentów (w obu grupach), w tym biegunki i neuropatii obwodowej. Neuropatia obwodowa, klasyfikowana także jako zdarzenie niepożądane o nasileniu ≥ 2 stopnia, występowała istotnie częściej u pacjentów stosujących bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z chorymi przyjmującymi Kd.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, gorączka oraz duszność występowały istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących Kd. Większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich AE w populacji pacjentów leczonych Kd może wynikać z dłuższego okresu leczenia – 12 vs 8 cykli, odpowiednio dla Kd i Vd.

Dane pochodzące z abstraktu *Ludwig 2018*, dotyczące bezpieczeństwa stosowania schematu Kd do momentu progresji choroby oraz Vd przez 8 cykli, wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W większości analizowanych punktów końcowych Kd uzyskał korzystniejsze wyniki mimo dłuższego okresu stosowania w porównaniu z komparatorem (schemat Vd stosowany przez 8 cykli).

Dodatkowa analiza efektywności klinicznej karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd)

Wyniki badania *ARROW*, zaprezentowane w ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, wskazują na możliwe zastosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w innej dawce, niż ta zalecana w charakterystyce produktu leczniczego we wskazaniu RRMM. Karfilzomib 70 mg/m² w skojarzeniu z deksametazonem przyjmowany raz w tygodniu nie wpływa negatywnie na profil bezpieczeństwa, jednocześnie wydłużając czas przeżycia wolny od progresji.

[REDAKTOWANE]. Dawka karfilzomibu równa 56 mg/m² stosowana dwa razy w tygodniu jest obecnie rekomendowana i stosowana w praktyce klinicznej, jednak powyższe wyniki wskazują na możliwość ograniczenia wizyt pacjentów w szpitalu do jednej tygodniowo, przy zachowaniu tych samych efektów zdrowotnych, a nawet lepszych biorąc pod uwagę przedstawione powyżej wyniki. W październiku 2018 roku FDA na podstawie wyników badania *ARROW* zatwierdziła kombinację karfilzomibu z deksametazonem stosowaną raz w tygodniu do leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim (RRMM). Jest to trzecie zatwierdzone wskazanie dla inhibitora proteasomu (karfilzomib), który wcześniej uzyskał rejestrację jako monoterapia, jak i w połączeniu z deksametazonem lub deksametazonem z lenalidomidem w tej populacji pacjentów.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

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

Zidentyfikowano przegląd informacji opracowany przez EMA, zaktualizowany 27 marca 2018 roku. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Kyprolis® (które mogą dotyczyć więcej niż 1 na 5 osób) zalicza się: niedokrwistość (niska liczba krwinek czerwonych), zmęczenie, nudności, biegunkę, trombocytopenię, gorączkę, duszność, zakażenia dróg oddechowych, kaszel i neutropenię. Najcięższe działania niepożądane obejmują toksyczny wpływ na serce, płuca i wątrobę oraz nadciśnienie.



W wyniku wyszukiwania przeglądów systematycznych odnaleziono 2 publikacje dotyczące oceny bezpieczeństwa karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem. W przeglądzie *Chari 2018* najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi sercowo-naczyniowymi dowolnego stopnia oraz ≥ 3 stopnia były duszność i nadciśnienie. Najczęstszą przyczyną redukcji dawki były nadciśnienie (3,2%) i duszność (2,8%). Najczęstszą przyczyną zaprzestania leczenia był zawał serca (2,8%). Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych nastąpiły z powodu zawału serca (0,4%). U 38 pacjentów leczonych za pomocą schematu Kd doszło do niewydolności serca, z czego 36,8% epizodów niewydolności serca zostało wyleczonych. Doszło również do 2 zgonów z powodu niewydolności serca. Do przeglądu *Shah 2018* włączono badania, w których oceniane były zdarzenia kardiotoxyczne oraz związane z nadciśnieniem występujące u pacjentów z RRMM leczonych za pomocą schematu Kd.

Podsumowując, u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim zastosowanie preparatu Kyprolis® można uznać za bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

9. OGRANICZENIA

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak badań typu *head-to-head* porównujących efekty leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem z wybranymi komparatorami (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, Rd i pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, Pd);
- Brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję tj. Vd z wybranymi komparatorami (Rd i Pd);
- Brak możliwości przedstawienia jakościowej analizy danych dla porównania Kd vs Pd z wykorzystaniem dostępnych badań klinicznych;

- Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w przypadku jakościowego zestawienia danych (*unadjusted comparison*);
- Czas leczenia schematem Vd w badaniu *ENDEAVOR* niezgodny z ChPL bortezomibu.

10. DYSKUSJA

10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla leku Kyprolis® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu odnalezienia badań trwających dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano osiem przeglądów systematycznych oceniających analizowaną interwencję w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim. Dwie odnalezione metaanalizy sieciowe *van Beurden-Tan 2017* i *Armoiry 2018* nie zostały włączone do przeglądu ze względu na niespełnienie kryteriów wyszukiwania (*Armoiry 2018* nie został zakwalifikowany jako przegląd systematyczny, natomiast *van Beurden-Tan 2017* nie spełnia kryterium daty publikacji). Warto jednak zauważyć, że te publikacje wskazują rozwiązania umożliwiające porównanie ze sobą interwencji stosowanych w RRMM, częściowo w oparciu o badania jednoramienne oraz pewne uproszczenia i założenia (m.in. zakładana równoważność w zakresie skuteczności klinicznej dla porównań BOR vs DEX i BOR+DEX vs DEX).

W wyniku systematycznego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) z wybranymi komparatorami: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) oraz pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Zidentyfikowano natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne *ENDEAVOR*, bezpośrednio porównujące efekty leczenia schematem Kd z terapią bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w analizowanej populacji pacjentów. Odnaleziono także badanie *ARROW*, którego celem było porównanie efektywności klinicznej i bezpieczeństwa schematu Kd w dawce 70 mg/m² raz tygodniowo lub 27 mg/m² dwa razy tygodniowo. Nie spełnia ono jednak kryteriów włączenia (zgodnie z PICOS), ze względu na odmienne niż w ChPL dawkowanie leku. Badanie *ARROW* zostało jednak uwzględnione w ramach dodatkowej analizy, gdyż pokazuje ważny aspekt modyfikacji dawkowania, który ma uzasadnienie kliniczne i jest korzystny dla pacjenta.

W związku z powyższym, zdecydowano się na przeprowadzenie przeglądu opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne oraz metaanalizy) dla jednostki chorobowej nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi, który umożliwiłby zidentyfikowanie badań klinicznych pozwalających na wykonanie analizy pośredniej Kd vs Rd przez wspólną grupę referencyjną (Vd) lub analizy sieciowej oraz analizy pośredniej Kd vs Pd przez wspólną grupę referencyjną (Vd) lub analizy sieciowej.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu systematycznym dla karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim zidentyfikowano przeglądy systematyczne stanowiące źródło informacji o wszystkich dostępnych badaniach klinicznych w analizowanej jednostce chorobowej. Należą do nich następujące publikacje: *Maiese, 2018* oraz *Luo, 2018*.

W żadnym z powyższych przeglądów systematycznych nie zidentyfikowano badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem grupy referencyjnej bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) dla porównania Kd vs Rd oraz Kd vs Pd. Analizując dostępne dane dla komparatorów, nie odnaleziono również prób klinicznych pozwalających na wykonanie analizy sieciowej.

Na dalszym etapie prac analitycy wykonali uzupełniający przegląd baz informacji medycznej, mający na celu zidentyfikowanie najnowszych dostępnych badań klinicznych, które nie zostały uwzględnione w odnalezionych przeglądach systematycznych (Maiese, 2018; Lou, 2018;) ze względu na przedział czasowy w jakim wyszukiwania zostały przeprowadzone przez powyższych autorów publikacji. Posłużono się w tym celu strategią wyszukiwania opublikowaną w przeglądzie Maiese, 2018.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania uzupełniającego nie zidentyfikowano żadnych nowych badań klinicznych dla analizowanej interwencji. Odnaleziono natomiast jedno badanie dla komparatora – pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (ELOQUENT-3 (Pd vs EPd)), jednak nie umożliwia ono w dalszym ciągu przeprowadzenia porównania pośredniego oraz analizy sieciowej dla schematów Kd vs Rd oraz Kd vs Pd.

Żadne z zidentyfikowanych badań dla terapii pomalidomidem nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu. Badanie MM-003 zostało przeprowadzone na największej liczbie pacjentów (N=455), jednakże eksperyment uwzględniał osoby chore na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, które przyjęły co najmniej 2 linie leczenia oraz posiadały potwierdzoną oporność na bortezomib oraz lenalidomid. Powyższe kryteria włączenia do badania MM-003 w znacznym stopniu zawężają populację pacjentów, która mogłaby zostać zestawiona z populacją chorych włączonych do badania ENDEAVOR. Mając na uwadze, aby porównanie interwencji zostało przeprowadzone w sposób rzetelny z uwzględnieniem najbardziej zbliżonych populacji pacjentów, stwierdzono, iż nie ma możliwości przedstawienia jakościowej analizy danych dla porównania Kd vs Pd z wykorzystaniem dostępnych badań klinicznych.

Dla wszystkich rozpatrywanych porównań (Kd vs Rd, Kd vs Vd i Kd vs Pd) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania Kd vs Vd zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badania dla porównania Kd vs Rd nie umożliwiają przeprowadzenia pośredniego przez wspólną grupę referencyjną Vd, jednak pozwalają na zastosowanie *adjusted* i *unadjusted comparison*. Z kolei badania zidentyfikowane dla analizy Kd vs Pd nie umożliwiają porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną Vd i ze względu na wysoką heterogeniczność badań dla tych dwóch interwencji (odmienne populacje pacjentów) nie pozwalają też na jakościową analizę danych.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano także wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych dotyczących oceny bezpieczeństwa karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem: Chari 2018 i Shah 2018.

10.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów.

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

Aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego w nawrotowym lub opornym szpiczaku mnogim zalecają zindywidualizowany dobór schematu leczenia z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby, uprzednio stosowanego schematu leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, wieku chorego, kondycji fizycznej pacjenta, chorób współistniejących oraz dostępu do nowych terapii [5].

Podsumowując analizę dostępnych leków z uwzględnieniem ich statusu refundacyjnego w Polsce, wskazań do stosowania w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, aktualnych zaleceń polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak i w oparciu o najnowsze dane o praktyce klinicznej w Polsce oraz wyniki ankiety eksperckiej zdecydowano o wyborze lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) jako główną technologię alternatywną dla schematu Kd, natomiast dodatkowe komparatory stanowić będą schematy składające się z bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Pd).

Zasadność wyboru bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) jako komparatora umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – ENDEAVOR). Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem ze względu na rejestrację i refundację we wskazaniu do leczenia pacjentów z RRMM, którzy stosowali co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid jak i bortezomib, będzie stanowił komparator dla węższej populacji, niż ta będąca przedmiotem niniejszej analizy. Wybór trzech wyżej wymienionych komparatorów przekracza minimalny poziom wymagań, dotyczący porównania „z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [5].

10.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

Zgodnie z zapisami ChPL [44] produkt leczniczy Kyprolis® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia. Wnioskowane wskazanie jest więc zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym zamieszczonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kyprolis®, choć jest wobec niego zawężone (nawrotowa lub oporna postać szpiczaka mnogiego; wcześniejsze stosowanie przynajmniej jednego, ale nie więcej niż trzech schematów leczenia).

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były

jasno sprecyzowane. Również w większości przypadków kryteria włączenia, jak i wykluczenia z poszczególnych badań były precyzyjne.

W APD zostały przedstawione szczegółowe kryteria proponowanego programu lekowego [5].

Podsumowując, populacja uwzględniona w badaniach włączonych do niniejszej analizy ze względu na kryteria włączenia i wybrane charakterystyki wyjściowe jest zbliżona do populacji przedstawionej w proponowanym programie lekowym oraz jest zgodna z populacją zdefiniowaną w oparciu o ChPL produktu leczniczego Kyprolis®.

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Kyprolis® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

10.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Kyprolis® w skojarzeniu z deksametazonem vs lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) vs bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) i vs pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

W procesie wyszukiwania odnaleziono badanie typu *head-to-head* porównujące ocenianą interwencję (Kd) z komparatorem (Vd). Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych, włączone do analizy głównej badanie kliniczne *ENDEAVOR* jest odpowiednio liczebną, poprawnie zaprojektowaną, wielośrodkową, prospektywną próbą kliniczną z randomizacją bez zaślepienia (II A). Jakość badania oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”). Potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji i prezentacji wyników uznano za niskie (ang. *low risk*), co świadczy o wysokiej jakości niniejszej próby klinicznej. Na obniżenie wiarygodności wpływa brak zaślepienia pacjentów.

Dostępne badania dla porównania Kd vs Rd nie umożliwiają przeprowadzenia pośredniego przez wspólną grupę referencyjną Vd, jednak pozwalają na zastosowanie *adjusted* i *unadjusted comparison*. Z kolei badania zidentyfikowane dla analizy Kd vs Pd nie umożliwiają porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną Vd i ze względu na wysoką heterogeniczność badań dla tych dwóch interwencji (odmienne populacje pacjentów) nie pozwalają też na jakościową analizę danych.

Podejmując się przedstawienia *unadjusted comparison* dla schematów Kd vs Rd, w pierwszej kolejności zwrócono uwagę na populację pacjentów w badaniach sprawdzających efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, tak, aby były one homogenne z chorymi włączonymi do badania klinicznego *ENDEAVOR*. Główne kryterium stanowiła liczba stosowanych uprzednio linii leczenia - w eksperymencie *ENDEAVOR* pacjenci mogli stosować co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Dodatkowy warunek włączenia do badania stanowiła udokumentowana przynajmniej częściowa odpowiedź (PR) na co najmniej 1 linię leczenia.



10.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE przez Pubmed, EMBASE oraz Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*). W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych odnaleziono 4 przeglądy systematyczne: *Mushtaq 2018, Shah 2018, Maiese i Luo 2018*.

Wnioski z omówionych w rozdziale 2 przeglądów są zgodne z wynikami uzyskanymi w ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej na potrzeby niniejszego opracowania. Włączone do analizy przeglądy systematyczne obejmowały większy zakres interwencji niż rozpatrywane w ramach niniejszej analizy, jednak dla schematów leczenia zgodnych z PICOS uzyskano wyniki zbieżne z wynikami otrzymanymi w opracowanym raporcie.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla karfilzomib i deksametazon

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej Pubmed, Embase, The Cochrane Library

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
1	"Carfilzomib" [Supplementary Concept /exp]	359	3212	-
2	carfilzomib OR kyprolis OR "alpha [2 (morpholinoacetylamino) 4 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcarbonyl) butyl] phenylalaninamide" OR "n [1 benzyl 2 [[3 methyl 1 [(2 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [[2 [(morpholinoacetyl) amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide" OR "pr 171" OR pr171	786	3358	238
3	#1 OR #2	786	3358	238
4	"dexamethasone" [Supplementary Concept /exp]	49390	141772	-
5	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR decameth OR dexpak OR "decaject l.a." OR "16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone" OR "9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione" OR "9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone" OR adrecort OR adrenocot OR "aeroseb dex" OR aflucoson OR aflucosone OR alfalyl OR anaflogistico OR "anaflogistico novobios" OR arcodexan OR arcodexane OR artrosone OR azium OR bidexol OR calonat OR	1818674	155958	8852

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
	cebedex OR cetadexon OR colofom OR corsona OR cortastat OR "cortastat 10" OR "cortastat la" OR cortidex OR cortidexason OR cortidrona OR cortidrone OR cortisumman OR "dacortina fuerte" OR "dacortine fuerte" OR dalalone OR "dalalone d.p." OR "dalalone l.a." OR danasone OR "de-sona la" OR decacortin OR decadeltona OR decadeltonone OR decaderm OR decadion OR decadran OR decadron OR "decadron 5-12 pak" OR "decadron la" OR decadronal OR decadrone OR decaesadril OR decaject OR decamethasone OR decasone OR decaspray OR decasterolone OR decdan OR decilone OR "decilone forte" OR decofluor OR dectanyl OR dekacort OR delladec OR deltafluoren OR deltafluorene OR dergramin OR deronil OR desacort OR desacortone OR desadrene OR desalark OR desameton OR desametonone OR desigdrone OR "dexa cortisyl" OR "dexa dabrosan" OR "dexa korti" OR "dexa scherosan" OR "dexa scherozon" OR "dexa scherozone" OR "dexa p" OR "dexacen 4" OR dexachel OR dexacort OR dexacortal OR dexacorten OR dexacortin OR dexacortisyl OR dexadabrosan OR dexadecadrol OR dexadrol OR dexagel OR dexagen OR dexahelvacort OR dexakorti OR dexalien OR dexalocal OR dexame OR dexamecortin OR dexameson OR dexamesone OR dexametason OR dexametasonone OR dexameth OR dexamethason OR "dexamethasone alcohol" OR "dexamethasone intensol" OR dexamethazon OR dexamethazone OR dexamethonium OR			

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
	dexamonozon OR dexan OR dexane OR dexano OR dexapot OR dexascheroson OR dexascherozon OR dexascherozone OR dexason OR dexasone OR "dexasone Ia" OR "dexasone s" OR dixinoral OR dexionil OR dexmethsone OR dexona OR dexone OR "dexone 0.5" OR "dexone 0.75" OR "dexone 1.5" OR "dexone 4" OR "dexpak taperpak" OR dextelan OR dextrasone OR dezone OR dibasona OR doxamethasone OR esacortene OR "ex s1" OR exadion OR exadione OR fimalone OR "fluormethyl prednisolone" OR fluormethylprednisolon OR fluormethylprednisolone OR fluormone OR fluorocort OR fluorodelta OR fluoromethylprednisolone OR fortecortin OR gammacorten OR gammacortene OR grosodexon OR grosodexone OR hexadecadiol OR hexadecadrol OR hexadiol OR hexadrol OR isnacort OR "isopto dex" OR "isopto maxidex" OR isoptodex OR isoptomaxidex OR "lokalison f" OR loverine OR luxazone OR marvidione OR maxidex OR mediamethasone OR megacortin OR mephameson OR mephamesone OR metasolon OR metasolone OR "methazon ion" OR "methazone ion" OR methazonion OR methazonione OR "metisone lafi" OR mexasone OR millicorten OR millicortenol OR "mk 125" OR mk125 OR mymethasone OR neoforderx OR neoforderx OR nisomethasona OR novocort OR "nsc 34521" OR nsc34521 OR "oftan dexta" OR opticorten OR opticortinol OR oradexan OR oradexon OR oradexone OR orgadrone OR ozurdex OR pidexon OR policort			

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
	OR posurdex OR "predni f tablinen" OR "predni f" OR "prednisolone f" OR prodexona OR prodexone OR sanamethasone OR santenson OR santeson OR sawasone OR solurex OR "solurex la" OR spoloven OR sterasone OR thilodexine OR triamcimetil OR vexamet OR visumetazone OR visumethazone			
6	#4 OR #5	1818674	155958	8852
7	#3 AND #6	198	1594	179
8	"multiple myeloma" [Mesh/exp]	38464	72805	-
9	"multiple myeloma" OR "kahler disease" OR "morbus kahler" OR "myeloma multiplex" OR "myeloma, multiple" OR myelomatosis OR "multiple myelomas" OR "myelomas, multiple" OR "myeloma, plasma- cell" OR "myeloma, plasma cell" OR "myelomas, plasma-cell" OR "plasma-cell myeloma" OR "plasma-cell myelomas" OR myelomatoses OR "plasma cell myeloma" OR "cell myeloma, plasma" OR "cell myelomas, plasma" OR "myelomas, plasma cell" OR "plasma cell myelomas" OR "disease, kahler" OR "myeloma multiples" OR "myeloma multiple"	49978	79954	3657
10	#8 OR #9	49978	79954	-
11	#7 AND #10	174	1442	170
12	#11 AND [embase]/lim	-	1434	-

Data wyszukiwania: 29.01.2019 r.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Carfilzomib OR Kyprolis	173

Data wyszukiwania: 29.01.2019

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Carfilzomib OR Kyprolis	50

Data wyszukiwania: 29.01.2019

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w pozostałych bazach/ stronach towarzystw zajmujących się daną problematyką

Lp.	Nazwa organizacji/strony internetowej	Hasła kwerendy	Wynik wyszukiwania
1	ESMO (<i>European Society For Medical Oncology</i>)	carfilzomib OR Kyprolis	3
2.	ASCO (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)	carfilzomib OR Kyprolis	97
3	ASH (<i>American Society of Haematology</i>) And Meetings (Blood)	carfilzomib OR Kyprolis	178
4	FDA (<i>Food and Drug Administration</i>)	carfilzomib OR Kyprolis	14
5.	URPLWMIpB (<i>Urząd rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</i>)	cdarfilzomib OR Kyprolis	0
6	EMA (<i>European Medicine Agency</i>)	carfilzomib OR Kyprolis	140

Data ostatniego wyszukiwania: 29.01.2019 r.

11.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatorów

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej *Pubmed, Embase, The Cochrane Library*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		<i>Pubmed</i>	<i>Embase</i>	<i>The Cochrane Library</i>
1	"Multiple Myeloma" [MeSH] OR "Plasmacytoma" [MeSH] OR "multiple myeloma" [All Fields] OR "plasmacytoma" [All Fields] OR plasmacytom*[All Fields] OR myelom* [All Fields] OR "relapsed and refractory multiple myeloma" [All Fields] OR "relapsed/refractory multiple myeloma" [All Fields] OR "relapsed multiple myeloma" [All Fields] OR "refractory multiple myeloma" [All Fields]	83958	125 531	3749

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
2	refractor*[All Fields] OR recurr*[All Fields] OR relaps*[All Fields] OR resist*[All Fields] OR fail*[All Fields] OR "rescue"[All Fields]OR pretreated [All Fields] OR pre-treated [All Fields] OR "previously treated" [All Fields] OR re-treated [Title/Abstract] OR "second line" [All Fields] OR "second-line" [All Fields] OR "2nd line" [All Fields] OR "third line"[All Fields] OR "third-line"[All Fields] OR "3rd line"[All Fields] OR "fourth line"[All Fields] OR "fourth-line" [All Fields] OR "4th line" [All Fields]	2993670	4 299 981	242123
3	#1AND#2	17422	38 853	1699
4	"Daratumumab"[Supplementary Concept] OR "daratumumab" [All Fields] OR "Darzalex" [All Fields] OR "HuMax-CD38" [All Fields]	372	1359	122
5	"Thalidomide"[MeSH] OR "thalidomide" [All Fields] OR "thalomid" [All Fields] OR "immunoprin" [All Fields]	10821	28157	1491
6	"Lenalidomide" [Supplementary Concept] OR "lenalidomide" [All Fields] OR "revlimid" [All Fields] OR "revimid" [All Fields]	3990	17031	1291
7	"Pomalidomide" [Supplementary Concept] OR "pomalidomide" [All Fields] OR "pomalyst" [All Fields] OR "imnovid" [All Fields] OR "actimid" [All Fields]	600	2770	228
8	"Bortezomib" [MeSH] OR "bortezomib"[All Fields] OR "PS-341" [All Fields] OR "PS 341" [All Fields] OR "PS341"[All Fields] OR "velcade" [All Fields] OR "neomib" [All Fields] OR "bortecad" [All Fields]	8091	27858	1399
9	"Carfilzomib" [Supplementary Concept] OR "carfilzomib"[All Fields] OR "kyprolis" [All Fields]	782	3356	238
10	"Ixazomib" [Supplementary Concept] OR "ixazomib" [All Fields] OR "MLN9708" [All Fields] OR "MLN 9708"[All Fields] OR "MLN-9708" [All Fields] OR "ninlaro" [All Fields]	276	1120	104
	"Marizomib" [Supplementary Concept] OR "marizomib" [All Fields] OR "salinosporamide A" [All Fields] OR "NPI-0052" [All Fields] OR "NPI0052" [All Fields] OR "NPI 0052" [All Fields]	172	806	8
	"ONX 0912"[Supplementary Concept] OR "ONX-0912"[All Fields] OR "ONX 0912" [All Fields] OR "ONX0912"[All Fields] OR "oprozomib" [All Fields]	60	289	7

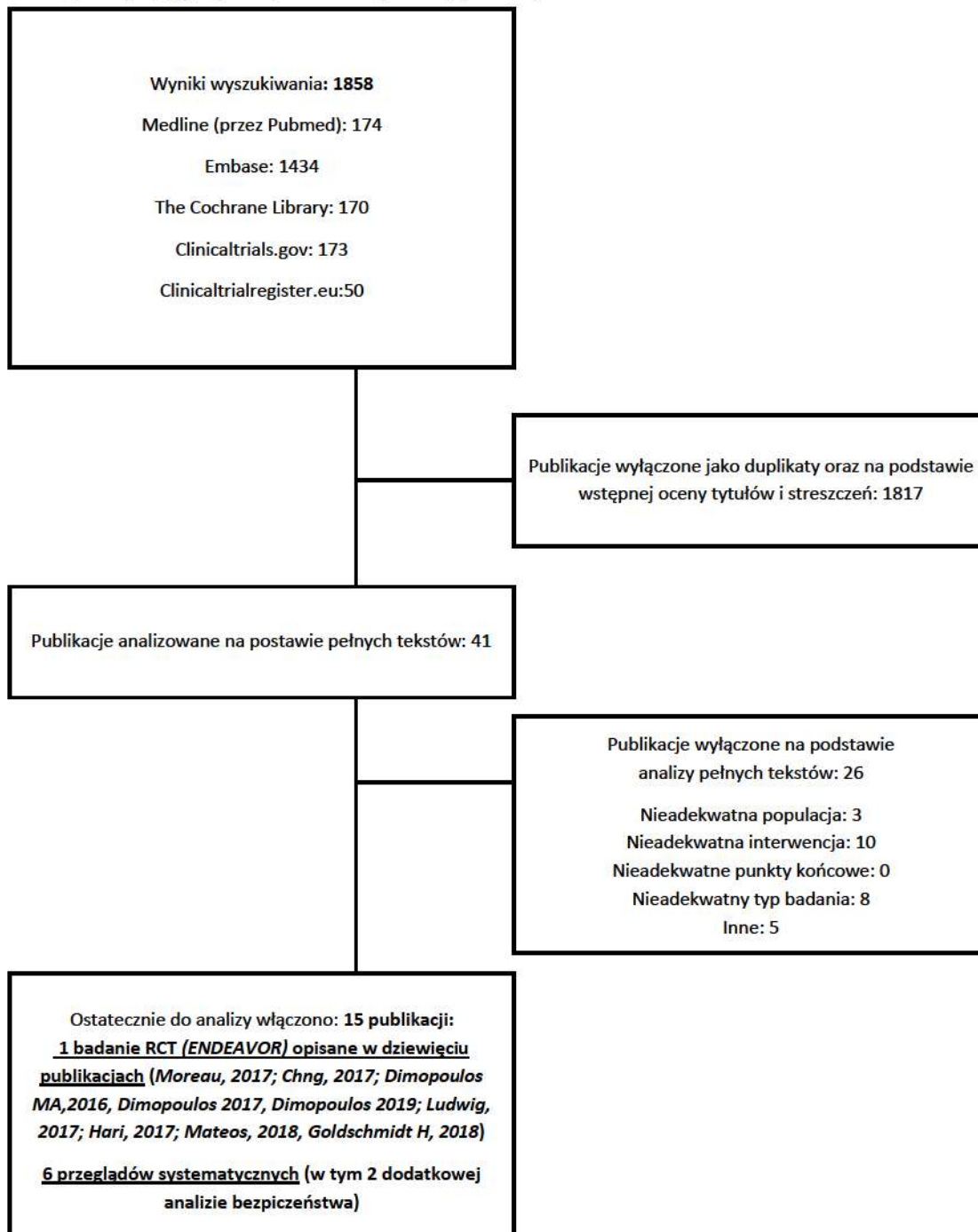
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
	"Vorinostat" [Supplementary Concept] OR "vorinostat"[All Fields] OR "suberanilohydroxamic acid" [All Fields] OR "zolinza" [All Fields]	2156	9035	152
	"Panobinostat" [Supplementary Concept] OR "panobinostat" [All Fields] OR "LBH-589" [All Fields] OR "LBH589"[All Fields] OR "LBH 589" [All Fields] OR "farydak" [All Fields]	764	3478	101
	"2-(diphenylamino)-N-(7-(hydroxyamino)-7- oxoheptyl)pyrimidine-5- carboxamide" [Supplementary Concept] OR "2- (diphenylamino)-N-(7-(hydroxyamino)-7- oxoheptyl)pyrimidine-5-carboxamide" [All Fields] OR "ACY-1215" [All Fields] OR "ACY1215" [All Fields] OR "ACY 1215" [All Fields] OR "rocilinostat" [All Fields]	44	281	8
	"ARRY 520"[Supplementary Concept] OR "ARRY520" [All Fields] OR "ARRY-520" [All Fields] OR "ARRY520" [All Fields] OR "filanesib" [All Fields]	24	147	7
	"Elotuzumab" [Supplementary Concept] OR "elotuzumab" [All Fields] OR "HuLuc63" [All Fields] OR "empliti" [All Fields]	222	854	88
	"SAR650984" [Supplementary Concept] OR "SAR650984" [All Fields] OR "isatuximab" [All Fields]	38	213	19
	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	21026	66213	3308
	"Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH] OR "Clinical Trials, Phase III as Topic" [MeSH] OR "Clinical Trials, Phase II as Topic" [MeSH] OR "Controlled Clinical Trials as Topic " [MeSH] OR "Random Allocation" [MeSH] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH:NoExp]	401089	359791	-
	"Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase II" [Publication Type] OR "Clinical Trial,Phase III" [Publication Type] OR "Clinical Trial,Phase IV" [Publication Type] OR "Multicenter Study" [Publication Type]	742834	-	-
	Pubmed: "randomized" [Title/Abstract] OR "randomised" [Title/Abstract] OR "randomly" [Title/Abstract]	799720	-	-

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
	Randomized controlled trial* [Text Word] OR randomized controlled trial*[Text Word] OR Randomized clinical trial* [Text Word]OR randomized clinical trial* [Text Word] OR Randomized trial*[Text Word]OR randomised trial*[Text Word] OR "random allocation" [Text Word] OR "double blind method" [Text Word] OR "single blind method" [Text Word] OR ((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR treb*[Text Word] OR tripl*[Text Word]) AND (blind*[Text Word]OR mask*[Text Word])) OR allocated random*[Text Word] OR random assignment* [Text Word] OR open-label trial*[Text Word]OR open-label stud* [Text Word] OR "open label trial" [Text Word] OR non- blinded stud*[Text Word]	845297	2349113	-
	Embase : 'crossover procedure':de OR 'double- blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti			
	#20 OR #21 OR #22 OR #23	1476729	2 452 512	-
	"Animals"[MeSH] NOT "Humans"[MeSH]	4541287	5 184 590	-
	"Comment" [Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Case Reports" [Publication Type] OR "case study" [Title] OR "case studies"[Title] OR "case report"[Title] OR "case reports"[Title] OR "case series" [Title] OR "Clinical Trial, Phase I"[Publication Type]	3523032	-	109505
	Pubmed, Embase: #3 AND #19 AND #24 NOT (#25 OR #26) Cochrane: #3 and #19 not #23 in Trials	1005	2 960	856
	# 27 lim embase	-	2 916	-
	Filter: Publication date: From 2016/09/01 to 2019/01/29	186	837	473

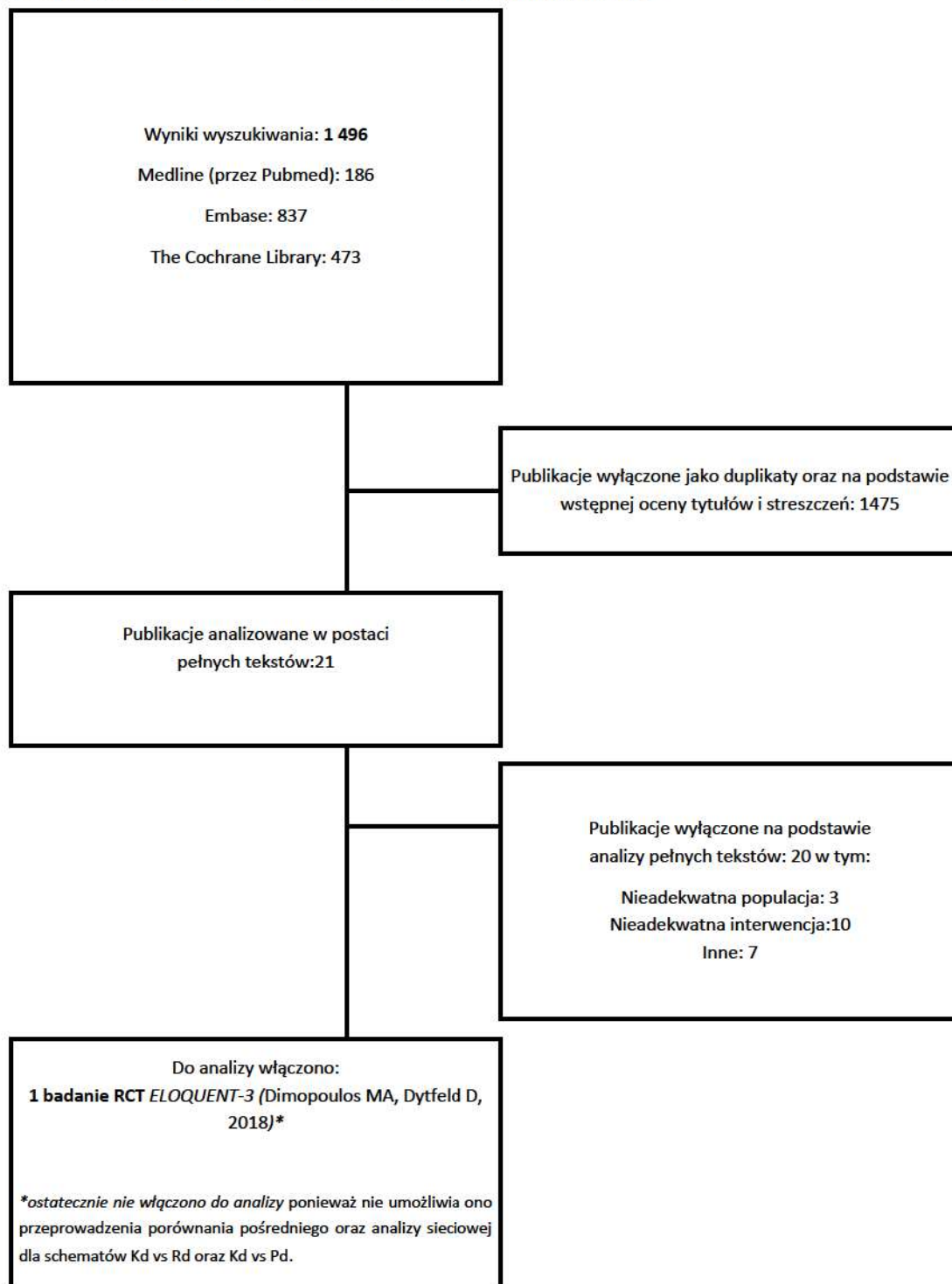
Data wyszukiwania: 29.01.2019 r.

11.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): karfilzomib i deksametazon



Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): komparatory



11.4. Skuteczność Kd (badanie ENDEAVOR – analiza w subpopulacjach)

Tabela 29. Skuteczność schematu Kd w subpopulacjach

Subpopulacja	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji		OS		PFS		ORR	
			N	n (%)	HR (95% CI)	N	n (%)	HR (95% CI)	N	n (%)
Autologiczny przeszczep komórek macierzystych	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	40 tyg.	198	72 (36)*	bd	0,43	198	72 (36)*	bd
		Vd	27 tyg.	193	108 (56)*	bd	(0,32; 0,59)	193	108 (56)*	bd
Wcześniejszy przeszczep	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	40 tyg.	266	99 (37)*	bd	0,61	266	99 (37)*	bd
		Vd	27 tyg.	272	135 (50)*	bd	(10,47; 0,79)	272	135 (50)*	bd
Wysokie	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	40 tyg.	97	56 (57,7)	bd	0,65	97	56 (57,7)	1,85
		Vd	27 tyg.	113	71 (62,8)	bd	(0,45; 0,92)	113	66 (58,4)	(1,03; 3,30)
Standardowe	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	40 tyg.	284	81 (28,5)	bd	0,44	284	81 (28,5)	1,97
		Vd	27 tyg.	291	142 (48,8)	bd	(0,33; 0,58)	291	192 (66,0)	(1,35; 2,86)
Nieznane/brak informacji	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	40 tyg.	83	62 (74,7)	bd	bd	83	62 (74,7)	2,51
		Vd	27 tyg.	61	33 (54,1)	bd	bd	61	33 (54,1)	(1,24; 5,08)
Ryzyko cytogenetyczne	ENDEAVOR (Chng 2017)	Kd	40 tyg.	40	bd	bd	0,73	40	25*(62,5)	1,67
		Vd	27 tyg.	52	bd	bd	(0,42; 1,27)	52	26*(50,0)	(0,72; 3,86)
Wysokie: t(4;14)	ENDEAVOR (Chng 2017)	Kd	40 tyg.	50	bd	bd	0,63	50	39*(78,0)	1,86
		Vd	27 tyg.	61	bd	bd	(0,38; 1,02)	61	40*(65,6)	(0,79; 4,37)
Wysokie, BOR	ENDEAVOR (Chng 2017)	Kd	40 tyg.	54	bd	bd	0,74	54	36*(66,7)	1,81
		Vd	27 tyg.	61	bd	bd	(0,46; 1,18)	61	32*(52,5)	(0,85; 3,86)
Wysokie, brak BOR	ENDEAVOR (Chng 2017)	Kd	40 tyg.	43	bd	bd	0,54	43	34*(79,1)	2,00
		Vd	27 tyg.	52	bd	bd	(0,32; 0,94)	52	34*(65,4)	(0,79; 5,07)
Wysokie, brak BOR	ENDEAVOR (Chng 2017)	Kd	40 tyg.	150	bd	bd	0,47	150	111*(74,0)	1,44
		Vd	27 tyg.	150	bd	bd	bd	150	111*(74,0)	1,44

Standardowe, BOR	Vd	27 tyg.	158	bd	(0,33; 0,66)	158	105*(66,5)	(0,88; 2,35)
Standardowe, brak BOR	Kd	40 tyg.	134	bd	0,40	134	114*(85,1)	3,01
	Vd	27 tyg.	133	bd	(0,25; 0,62)	133	87*(65,4)	(1,66; 5,46)
Wysokie, 1 wcześn. linia lecz.	Kd	40 tyg.	42	bd	0,59	42	31*(73,8)	1,58
	Vd	27 tyg.	53	bd	(0,33; 1,05)	53	34*(64,2)	(0,65; 3,83)
Wysokie, ≥2 wcześn. linie lecz.	Kd	40 tyg.	55	bd	0,66	55	39*(70,9)	2,13
	Vd	27 tyg.	60	bd	(0,42; 1,04)	60	32*(53,3)	(0,99; 4,62)
Standardowe, 1 wcześn. linia lecz.	Kd	40 tyg.	149	bd	0,38	149	126*(84,6)	2,40
	Vd	27 tyg.	141	bd	(0,25; 0,58)	141	98*(69,5)	(1,36; 4,26)
Standardowe, ≥2 wcześn. linie lecz.	Kd	40 tyg.	135	bd	0,51	135	99*(73,3)	1,64
	Vd	27 tyg.	150	bd	(0,36; 0,74)	150	94*(62,7)	(0,99; 2,71)
Wysokie	Kd	48 tyg.	97	55 (57)*	0,83	97	56 (58)*	bd
	Vd	27 tyg.	113	65 (57)*	(0,58; 1,19)	113	71 (63)*	(0,45; 0,92)
Standardowe	Kd	48 tyg.	284	106 (37)*	0,85	284	81 (28)*	bd
	Vd	27 tyg.	291	116 (40)*	(0,65; 1,10)	291	142 (49)*	(0,33; 0,58)
Nieznane	Kd	40 tyg.	55	20 (36)*	0,45	55	20 (36)*	bd
	Vd	27 tyg.	30	16 (53)*	(0,23; 0,87)	30	16 (53)*	bd
Brak informacji	Kd	40 tyg.	28	14 (50)*	1,53	28	14 (50)*	bd
	Vd	27 tyg.	31	14 (45)*	(0,68; 3,45)	31	14 (45)*	bd
1	Kd	41,6 tyg.	232	70 (30,2)	0,45	232	190*(81,9)	2,38*
	Vd	31 tyg.	232	109 (47,0)	(0,33; 0,61)	232	152*(65,5)	(1,55; 3,66)*
Linie leczenia/wcześniejsze terapie	Kd	38 tyg.	232	101 (43,5)	0,60	232	167*(72,0)	1,74*
2	Vd	29 tyg.	233	134 (57,5)	(0,47; 0,78)	233	139*(59,7)	(1,18; 2,56)*

1, BOR	Kd	40 tyg.	bd	97	34 (35,1)	0,48	97	76* (78,4)	2,01*
	Vd	27 tyg.	bd	98	51 (52,0)	(0,31; 0,76)	98	63* (64,3)	(1,06; 3,80)*
1, bez BOR	Kd	40 tyg.	bd	134	35 (26,1)	0,43	134	112* (83,6)	2,66*
	Vd	27 tyg.	bd	131	66 (42,7)	(0,28; 0,66)	131	86* (65,6)	(1,49; 4,77)*
2, LEN	Kd	40 tyg.	bd	51	18 (35,3)	0,62	51	42* (82,4)	2,75*
	Vd	27 tyg.	bd	45	21 (46,7)	(0,33; 1,17)	45	29* (64,4)	(1,00; 6,62)*
2, bez LEN	Kd	40 tyg.	bd	180	51 (28,3)	0,41	180	146* (81,1)	2,29*
	Vd	27 tyg.	bd	184	86 (46,7)	(0,29; 0,58)	184	120* (65,2)	(1,42; 3,71)*
1-3, BOR	Kd	40 tyg.	bd	250	105 (42,0)	0,56	250	178* (71,2)	1,63*
	Vd	27 tyg.	bd	252	141 (56,0)	(0,44; 0,73)	252	152* (60,3)	(1,12; 2,36)*
1-3, brak BOR	Kd	40 tyg.	bd	214	66 (30,8)	0,48	214	179* (83,6)	2,73*
	Vd	27 tyg.	bd	213	102 (47,9)	(0,35; 0,66)	213	139* (65,3)	(1,72; 4,31)*
1-3, LEN	Kd	40 tyg.	bd	177	58 (48,0)	0,69	177	124* (70,1)	1,60*
	Vd	27 tyg.	bd	177	103 (58,2)	(0,52; 0,92)	177	105* (59,3)	(1,03; 2,49)*
1-3, brak LEN	Kd	40 tyg.	bd	287	86 (30,0)	0,43	287	233* (81,2)	2,37*
	Vd	27 tyg.	bd	288	140 (48,6)	(0,32; 0,56)	288	186* (64,6)	(1,62; 3,47)*
2-3, BOR	Kd	40 tyg.	bd	153	71 (46,4)	0,62	153	102* (66,7)	1,46*
	Vd	27 tyg.	bd	154	90 (58,4)	(0,45; 0,85)	154	89* (57,8)	(0,91; 2,32)*
2-3, brak BOR	Kd	40 tyg.	bd	80	31 (38,8)	0,56	80	67* (83,8)	2,82*
	Vd	27 tyg.	bd	82	46 (56,1)	(0,36; 0,89)	82	53* (64,6)	(1,34; 5,95)*
2-3, LEN	Kd	40 tyg.	bd	126	67 (53,2)	0,73	126	82* (65,1)	1,37*
	Vd	27 tyg.	bd	132	82 (62,1)	(0,53; 1,01)	132	76* (57,6)	(0,83; 2,27)*
2-3, brak LEN	Kd	40 tyg.	bd	107	35 (32,7)	0,45	107	87* (81,3)	2,50*
	Vd	27 tyg.	bd	104	54 (51,9)	(0,29; 0,70)	104	66* (63,5)	(1,34; 4,70)*

1	Kd	48 tyg.	231	79 (34)*	0,83	231	69 (30)*	0,45	bd
	Vd	27 tyg.	229	83 (36)*	(0,61; 1,14)	229	107 (47)*	(0,33; 0,61)	
2-3	Kd	48 tyg.	233	110 (47)*	0,76	233	102 (44)*	0,60	bd
	Vd	27 tyg.	236	126 (53)*	(0,59; 0,99)	236	136 (58)*	(0,47; 0,78)	
BOR	Kd	48 tyg.	250	113 (45)*	0,84	250	105 (42)*	0,56	bd
	Vd	27 tyg.	252	124 (49)*	(0,65; 1,08)	252	141 (56)*	(0,44; 0,73)	
brak BOR	Kd	48 tyg.	214	76 (35)*	0,75	214	66 (31)*	0,48	bd
	Vd	27 tyg.	213	85 (40)*	(0,55; 1,02)	213	102 (48)*	(0,36; 0,66)	
IMMUNO	Kd	48 tyg.	326	143 (44)*	0,86	325	136 (42)*	0,60	bd
	Vd	27 tyg.	350	160 (46)*	(0,68; 1,07)	348	186 (53)*	(0,48; 0,75)	
brak IMMUNO	Kd	48 tyg.	138	46 (33)*	0,66	139	35 (25)*	0,38	bd
	Vd	27 tyg.	115	49 (43)*	(0,44; 0,99)	117	57 (49)*	(0,25; 0,58)	
IMMUNO i BOR	Kd	40 tyg.		bd		158	80 (51)*	0,64	bd
	Vd	27 tyg.				167	101 (60)*	(0,47; 0,86)	
brak IMMUNO i BOR	Kd	40 tyg.		bd		306	91 (30)*	0,47	bd
	Vd	27 tyg.				298	142 (48)*	(0,36; 0,61)	
LEN	Kd	40 tyg.		bd		177	85 (48)*	0,69	bd
	Vd	27 tyg.				177	103 (58)*	(0,52; 0,92)	
brak LEN	Kd	40 tyg.		bd		287	86 (30)*	0,43	bd
	Vd	27 tyg.				288	140 (49)*	(0,32; 0,56)	
TAL	Kd	40 tyg.		bd		211	85 (40)*	0,54	bd
	Vd	27 tyg.				247	136 (55)*	(0,41; 0,71)	
brak TAL	Kd	40 tyg.		bd		253	86 (34)*	0,53	bd
	Vd	27 tyg.				218	107 (49)*	(0,40; 0,71)	

oporność na BOR	Kd	40 tyg.		15	6 (40)*	0,37	
	Vd	27 tyg.	bd	19	11 (58)*	(0,13; 1,08)	bd
brak oporności na BOR	Kd	40 tyg.		449	165 (37)*	0,54	
	Vd	27 tyg.	bd	446	232 (52)*	(0,44; 0,66)	bd
oporność na LEN	Kd	40 tyg.		113	66 (58)*	0,80	
	Vd	27 tyg.	bd	122	76 (62)*	(0,57; 1,11)	bd
brak oporności na LEN	Kd	40 tyg.		351	105 (30)*	0,44	
	Vd	27 tyg.	bd	343	167 (49)*	(0,34; 0,56)	bd

*Obliczenia własne; BOR – ekspozycja na bortezomib; LEN – ekspozycja na lenalidomid; TAL – ekspozycja na talidomid; IMMUNO – ekspozycja na leki immunomodulujące

11.5. Charakterystyka badań klinicznych– karfilzomib

Tabela 30. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*badanie ENDEAVOR*)

Badanie	ENDEAVOR
Charakterystyka badania	
Ocena wg skali Cochrane Collaboration	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 27 ośrodków w Europie, Ameryce Północna, Ameryce Południowa oraz region Azji i Pacyfiku
Typ badania	Badanie kliniczne III fazy (podtyp II A)
Randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: Kd vs Vd; Pacjenci zostali poddani stratyfikacji ze względu na Międzynarodowy system klasyfikacji stadium (I vs II-III), poprzednie linie leczenia (1 vs 2-3), poprzednią terapię inhibitorami proteasomu (tak lub nie), oraz planowaną drogę podawania bortezomibu, jeśli pacjent został przydzielony do grupy bortezomibu (dożylnie lub podskórne).
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> ; weryfikowano hipotezę wyższości karfilzomibu w połączeniu z deksametazonem nad bortezomibem w połączeniu z deksametazonem we wpływie na przeżycie wolne od progresji (PFS)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> <i>I-rzędowe:</i> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), <i>II-rzędowe:</i> przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi <u>Bezpieczeństwo:</u> zgon, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane
Analiza ITT	ITT _{sk} (Chorzy losowo przydzieleni do ramion badania) N _{Karfilzomib} : 464 vs N _{Bortezomib} : 465 mITT _{Bezp} (którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku) N _{Karfilzomib} : 463 vs N _{Bortezomib} : 456
Utrata pacjentów z badania	Podano informacje o utracie pacjentów z badania. Karfilzomib: 415/464, Bortezomib: 429/465
Źródła finansowania	<i>Onyx Pharmaceuticals Inc (spółka zależna od Amgen Inc)</i>
Numer NCT	<i>NCT01568866</i>
Publikacje do badania	<i>Dimopoulos 2016</i>
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥18 lat, • Oporna lub nawrotowa postać szpiczaka mnogiego, u których stwierdza się następujące parametry: białko M w surowicy ≥0,5 g / dL, białko M w moczu ≥200 mg / 24 h; u pacjentów bez wykrywalnego białka M w surowicy lub moczu, łańcuch lekki w surowicy ≥100 mg / L [związany z łańcuchem lekkim w surowicy], oraz nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów κ / λ w surowicy, 	

Badanie		ENDEAVOR	
Charakterystyka badania			
<ul style="list-style-type: none"> • 1-3 wcześniejszych terapii (z przynajmniej częściową odpowiedzią na co najmniej jedną z nich), • Stan sprawności wg ECOG: 0-2, • Klirens kreatyniny ≥ 15 ml/min, • Frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 40\%$, • Liczba płytek krwi $\geq 50\ 000 / \mu\text{L}$ ($\geq 30\ 000 / \mu\text{L}$, jeśli $>50\%$ komórek nowotworowych w szpiku kostnym) w ciągu 21 dni przed randomizacją; • Liczba neutrofilii $\geq 1000 / \mu\text{L}$ w ciągu 21 dni przed randomizacją, • Wyrażenie przez pacjenta świadomej zgody na udział w badaniu. 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia obwodowa w stopniu nasilenia 3 lub 4 w ciągu 14 dni przed randomizacją • Neuropatia obwodowa w stopniu nasilenia 2 przebiegająca z bólem w ciągu 14 dni przed randomizacją, • Zawał mięśnia sercowego 4 miesiące przed randomizacją, • Niewydolność serca (klasa III lub IV wg klasyfikacji NYHA); 			
Charakterystyka pacjentów			
Schemat leczenia		Grupa z karfilzomibem N=464	Grupa z bortezomibem N=465
Wiek	Mediana (zakres); lata	65 (58-72)	65 (60-71)
	<65 r.ż.; n (%)	223 (48)	210 (45)
	65-74 r.ż.; n (%)	164 (35)	189 (41)
	≥ 75 r.ż.; n (%)	77 (17)	66 (14)
Stan sprawności ECOG; n (%)	0	221 (48)	232 (50)
	1	210 (45)	203 (44)
	2	33 (7)	30 (6)
Ryzyko cytogenetyczne (FISH); n (%)	Wysokie ryzyko	97 (21)	113 (24)
	Standardowe ryzyko	284 (61)	291 (63)
	Nieznane/nieokreślone	83 (18)	61 (13)
Stężenie $\beta 2$ - mikroglobuliny w osoczu; n (%)	<3, 5 mg/L	220 (47)	216 (46)
	$\geq 3, 5$ mg/L	244 (53)	249 (54)
Faza wg. ISS (International Staging System); n (%)	Faza I	205 (44)	204 (44)
	Faza II lub III	259 (56)	261 (56)
Liczba poprzednich schematów oceniona za pomocą interaktywnego systemu głosowego oraz internetowego systemu odpowiedzi; n (%)	1	231 (50)	229 (49)
	2-3	233 (50)	236 (51)
Wcześniejsza terapia; n (%)	Bortezomib	250 (54)	252 (54)
	Lek immunomodulujący	326 (70)	350 (75)

Badanie	ENDEAVOR	
Charakterystyka badania		
Dawkowanie	Karfilzomib: 20 mg/m ² w 1 i 2 dniu cyklu 1-go 56 mg/m ² w dniu 1,2, 8, 9, 15,16 cyklu Deksametazon: 20 mg w 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,23 dniu 28 dniowego, powtarzanego cyklu	Bortezomib: 1 - 3 mg/m ² w 1, 4, 8, 11 dniu cyklu Deksametazon: 20 mg w 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 dniu powtarzanego, 21 dniowego cyklu
Sposób podawania leku	Karfilzomib:30 minutowa infuzja Deksametazon: doustnie lub w postaci infuzji dożylniej	Bortezomib: bolus dożylny lub iniekcja podskórna Deksametazon: doustnie lub w postaci infuzji dożylniej
Leczenie dodatkowe	Leki przeciwwirusowe Inhibitory pompy protonowej Profilaktyka przeciwzakrzepowa (na podstawie indywidualnej oceny korzyści i ryzyka)	
Okres leczenia	Mediana: 48 tygodni	Mediana: 27 tygodni
Okres obserwacji	37,5 miesiąca	36,9 miesiąca
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.	Mediana (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.	Mediana (95% CI)
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie	Definiowana jako uzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi.	n (%)
Czas trwania odpowiedzi	Obliczony dla pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej częściową odpowiedź.	Mediana (95% CI)
Zgony	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania	n (%), OR (95% CI)
Przerwanie leczenia/ udziału w badaniu	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych etc	n (%), OR (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.	n (%), OR (95% CI)

11.6. Charakterystyka badań klinicznych – lenalidomid

Tabela 31. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (ASPIRE)

Badanie		ASPIRE
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE		
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe; Ośrodki z Ameryki Północnej, Europy, Bliskiego Wschodu
Metodyka	Typ badania	Badanie kliniczne III fazy (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: karfilzomib + lenalidomid + deksametazon lub lenalidomid + deksametazon. Pacjenci zostali poddani stratyfikacji ze względu na: poziom β_2 mikroglobuliny (<2,5 mg / L vs \geq 2,5 mg / L), wcześniejsza terapia lenalidomidem (tak vs nie), wcześniejsza terapia bortezomibem (tak vs nie),
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> ; weryfikowano hipotezę wyższości karfilzomibu w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem nad lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem we wpływie na przeżycie wolne od progresji (PFS)
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Skuteczność:</u> <i>I-rzędowe:</i> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), <i>II-rzędowe:</i> przeżycie całkowite (OS), wskaźnik odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi, HRQoL <u>Bezpieczeństwo:</u> zgony, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane
Informacja o utracie pacjentów z badania		Podano informacje o utracie pacjentów z badania. Utrata pacjentów z powodu progresji choroby : 39,8% z grupy karfilzomib, 50,1 z grupy kontrolnej. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń nieporzadzanych: 15,3% z grupy karfilzomibu, 17,7% z grupy kontrolnej.
Analiza ITT		ITT _{sk} (Chorzy losowo przydzieleni do ramion badania) N _{Karfilzomib} : 396 vs N _{Bortezomib} : 396 mITT _{Bezpl} (którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku) N _{Karfilzomib} : 392 vs N _{Bortezomib} : 389
Źródła finansowania		<i>Onyx Pharmaceuticals</i>
Publikacje do badania		<i>NCT01080391</i>
Kryteria włączenia		

- Dorosli pacjenci,
- Nawrotowa postać szpiczaka mnogiego,
- 1-3 wcześniejszych terapii,
- Pacjenci wcześniej leczeni bortezomibem pod warunkiem braku progresji choroby podczas leczenia,

Badanie		ASPIRE		
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci wcześniej leczeni lenalidomidem i deksametazonem pod warunkiem nie przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, braku progresji choroby w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia lub braku progresji choroby w jakimkolwiek momencie leczenia, jeśli lenalidomid i deksametazon było ich ostatnim leczeniem, Klirens kreatyniny ≥ 50 ml / min podczas screeningu, 				
Kryteria wykluczenia				
<ul style="list-style-type: none"> Neuropatia obwodowa w stopniu nasilenia 3 lub 4 w ciągu 14 dni przed randomizacją Neuropatia obwodowa w stopniu nasilenia 2 przebiegająca z bólem w ciągu 14 dni przed randomizacją, Niewydolność serca (klasa III lub IV wg klasyfikacji NYHA); 				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji/parametr		Grupa Karfilzomib	Grupa Kontrolna	Całość populacji
Liczebność, N		396	396	792
Wiek,	mediana (zakres) [lata (mies. – lata)]	64 (38,0–87,0)	65 (31,0–91,0)	64 (31,0–91,0)
	18-64, (n, %)	211 (53,3)	188 (47,5)	399 (50,4)
	≥ 65 , (n, %)	185 (46,7)	208 (52,5)	393 (49,6)
Stan sprawności wg ECOG,	0, 1, (n, %)	356 (89,9)	361 (91,2)	717 (90,5)
	2, (n, %)	40 (10,1)	35 (8,8)	75 (9,5)
Ryzyko cytogenetyczne określone w momencie włączenia do badania,	Wysokie, (n, %)	48 (12,1)	52 (13,1)	100 (12,6)
	Standardowe, (n, %)	147 (37,1)	170 (42,9)	317 (40,0)
	Inne, nieznanne, (n, %)	201 (50,8)	174 (43,9)	375 (47,3)
Klirens kreatyniny	Średnia wartość ml/min	85,0 \pm 28,9	85,9 \pm 30,2	85,4 \pm 29,6
	30-50 ml/min (n, %)	25 (6,3)	31 (7,8)	56 (7,1)
	≥ 50 ml/min (n, %)	370 (93,4)	358 (90,4)	728 (91,9)
	Inna wartość (n, %)	1 (0,3)	7 (1,8)	8 (1,0)
Poziom β_2 -mikroglobuliny	< 2,5 mg / L, (n, %)	77 (19,4)	77 (19,4)	154 (19,4)
	$\geq 2,5$ mg / L, (n, %)	319 (80,6)	319 (80,6)	638 (80,6)

Badanie		ASPIRE		
Liczba wcześniej szych schematów leczenia	Liczba - mediana (zakres)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
	1 schemat, (n, %)	184 (46,5)	157 (39,6)	341 (43,1)
	2 lub 3 schematy, (n, %)	211 (53,3)	238 (60,1)	449 (56,7)
Rodzaje wcześniej stosowanych schematów	Bortezomib, (n, %)	261 (65,9)	260 (65,7)	521 (65,8)
	Lenalidomid, (n, %)	79 (19,9)	78 (19,7)	157 (19,8)
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	Karfilzomib: 20 mg/m ² w 1 i 2 dzień cyklu 1 27 mg / m ² w 8, 9, 15,16 dzień 1 cyklu; 1, 2, 8, 9, 15,16 dzień cykli 2-12; 1, 2, 15,16 dzień cykli 13-18		Lenalidomid: 21 mg , w 1-21 dnia cyklu Deksametazon: 40 mg, w 1, 8, 15, 22 dzień cyklu	
Sposób podawania leku	Karfilzomib: 10 minutowy wlew Lenalidomid: doustnie, Deksametazon: doustnie lub dożylnie		Lenalidomid: doustnie, Deksametazon: doustnie lub dożylnie	
Leczenie dodatkowe	Cykle od 19 do wystąpienia progresji choroby – pacjenci z obu grup otrzymywali lenalidomid i deksametazon (bez karfilzomibu) Dożylna hydratacja (250 do 500 ml) była wymagana podczas cyklu 1. Nawadnianie można było kontynuować w kolejnych cyklach według uznania badacza.			
Okres leczenia	Mediana: 88 tygodni		Mediana: 57 tygodni	
Okres obserwacji	37,5 miesiąca		36,9 miesiąca	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.	Mediana (95% CI), HR		
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.	NR [^]		
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali albo potwierdzoną, rygorystyczną pełną odpowiedź (sCR), pełną odpowiedź (CR), bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR), albo odpowiedź częściową (PR) w oparciu o kryteria <i>Myeloma Working Group - Uniform Response Criteria (IMWG-URC)*</i>	n (%)		
Czas trwania odpowiedzi	Liczony w oparciu o grupę pacjentów, którzy osiągnęli otwierzoną, rygorystyczną pełną odpowiedź (sCR),	Mediana (95% CI)		

Badanie	ASPIRE	
	pełną odpowiedź (CR), bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR), albo odpowiedź częściową (PR). Czas trwania odpowiedzi określono jako czas w miesiącach osiągnięcia odpowiedzi (PR lub lepszy) do udokumentowanej progresji choroby (PD) lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. *	
Jakość życia skorygowana o zdrowie (HRQoL)	Oceniane na podstawie kwestionariusza <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30)</i>	Liczba punktów
Zgony	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania	n (%), OR (95% CI)
Przerwanie leczenia/ udziału w badaniu	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych etc	n (%), OR (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania, zgonów, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.	n (%), OR (95% CI)

dane z clinicaltrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01080391?id=NCT01080391&rank=1>

^ NR – not reached; nie osiągnięto

11.7. Charakterystyka badań dla schematu Rd oraz ocena ich homogenności z badaniem klinicznym ENDEAVOR

Tabela 32. Charakterystyka badań dla schematu Rd oraz ocena ich homogenności z badaniem klinicznym ENDEAVOR

Badanie kliniczne	Faza badania	Populacja pacjentów	N	Kryteria włączenia do badania	Kryteria wyłączenia z badania	Włączone do analizy głównej
ENDEAVOR	III faza	RRMM	929	Dorośli, którzy stosowali uprzednio 1-3 linii leczenia, z przynajmniej częściową odpowiedzią (PR) na co najmniej jedną linię przyjmowanego leczenia	Nie uzyskanie przynajmniej częściowej odpowiedzi na uprzednio stosowany BOR lub KAR; Przerwanie wcześniejszego leczenia BOR lub KAR z powodu toksyczności Stosowanie inhibitora proteasomu 6 miesięcy lub więcej przed włączeniem do badania	Tak
ASPIRE	III faza	RRMM	792	Dorośli którzy stosowali uprzednio 1-3 linii leczenia Osiągnięcie przynajmniej częściowej odpowiedzi na co najmniej jedną linię przyjmowanego leczenia	Progresja choroby wtrakcie stosowania chematu BOR/LEN + DEX lub przerwanie badania ze względu na nietolerancję LEN lub DEX	Tak
POLLUX	III faza	MM	557	Pacjenci po ≥ 1 linii leczenia Osiągnięcie przynajmniej częściowej odpowiedzi na przynajmniej jedno wcześniejsze leczenie	Stosowanie leczenia DARA lub anti-CD38	Nie

Badanie kliniczne	Faza badania	Populacja pacjentów	N	Kryteria włączenia do badania	Kryteria wyłączenia z badania	Włączone do analizy głównej
ELOQUENT-2	III faza	RRMM	646	Dorośli z po 1-3 wcześniejszych terapiach oraz z progresją po ostatniej zastosowanej terapii	Pacjenci z uzyskaną odpowiedzią gorszą od częściowej odpowiedzi na leczenie LEN Oporni na lenalidomid, lub którzy przerwali leczenie w związku z ≥ 3 stopnia AEs	Nie
TOURMALINE-MM1	III faza	RRMM	722	Dorośli z po 1-3 wcześniejszych terapiach Oporni na wszystkie uprzednio stosowane terapie	Oporni na LEN lub inhibitory proteasomu	Nie
MM10	III faza	RRMM	351	Wcześniejsze lub obecne rozpoznanie szpiczaka mnogiego w II lub III stadium według klasyfikacji Durie-Salmona	Oporność na leczenie składające się z wysokich dawek DEX	Nie
MM09	III faza	RRMM	353	Pacjenci po ≥ 1 linii leczenia Wykrywalna choroba Nie oporni na LEN	bd	Nie
Hazarika, 2008 Study1,2	III faza	RRMM	Study 1: 341 Study 2: 351	Pacjenci z progresją po ≥ 2 cyklach leczenia rozpoznanie szpiczaka mnogiego w II lub III stadium według klasyfikacji Durie-Salmona	Reakcja alergiczna na TAL lub wysoką dawkę DEX	Nie



11.8. Charakterystyka badań dla schematu Pd oraz ocena ich homogenności z badaniem klinicznym ENDEAVOR

Tabela 33. Charakterystyka badań dla schematu Pd oraz ocena ich homogenności z badaniem klinicznym ENDEAVOR

Badanie kliniczne	Faza badania	Populacja pacjentów	N	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Włączone do analizy głównej
ENDEAVOR	III faza	RRMM	929	Dorośli, którzy stosowali uprzednio 1-3 linii leczenia, z przynajmniej częściową odpowiedzią (PR) na co najmniej jedną linię przyjmowanego leczenia	<p>Nie uzyskanie przynajmniej częściowej odpowiedzi na uprzednio stosowany BOR lub KAR;</p> <p>Przerwanie wcześniejszego leczenia BOR lub KAR z powodu toksyczności</p> <p>Stosowanie inhibitora proteasomu 6 miesięcy lub więcej przed włączeniem do badania</p>	Tak
MM-003	III faza	RRMM	455	<p>Pacjenci po 2 nieprzerwanych cyklach terapii BOR i LEN (osobno lub w kombinacji)</p> <p>Chorzy, których leczenie BOR lub LEN zawiodło</p>	<p>Stosowany POM.</p> <p>Rekcja alergiczna na leczenie TAL, LEN or DEX</p> <p>Oporność na wysokodawkowe leczenie DEX</p>	Nie
MM-002	II faza	RRMM	221	<p>Pacjenci po ≥ 2 linii leczenia, którzy dostali nawrotu choroby po osiągnięciu stabilnej choroby lub gorzej</p> <p>dla ≥ 1 cyklu leczenia na ≥ 1 wcześniejszy schemat, Pacjenci, którzy</p>	bd	Nie

Badanie kliniczne	Faza badania	Populacja pacjentów	N	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Włączone do analizy głównej
				mieli progresję choroby podczas lub w ciągu 60 dni od zakończenia leczenia ostatnim schemat przed rozpoczęciem badania klinicznego		
IFM2009-02	II faza	RRMM	84	Pacjenci z nawrotem po ≥ 1 linii leczenia Stabilna choroba lub gorzej po ostatnim zastosowaniu BOR lub LEN Oporni na BOR lub LEN	bd	Nie
NCT01319422	II faza	RRMM	40	Pacjenci oporni lub z nawrotem choroby po conco najmniej dwóch wcześniejszych terapiach w tym w składzie z LEN Oporni na leczenie LEN	Stosowany POM Zły stan zdrowia	Nie
NCT01432600	I/II faza	RRMM	70	Pacjenci po ≥ 2 linii leczenia Progresja choroby w trakcie stosowania leczenia lub 60 dni po przerwaniu terapii	Pacjenci po chemioterapii lub radioterapii 2 tygodnie przed włączeniem do badania Zły stan zdrowia	Nie

11.9. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy głównej

Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Dimouopoulos 2016* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 35. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR

Przeгляд systematyczny	Maiese 2018	Lou 2018	Shah 2018	Mushtaq 2018	Chari 2018	Shah 2018b
1. Czy cel przeglądu systematycznego oraz kryteria włączenia i wykluczenia badań zostały zdefiniowane „a priori”?	1	1	1	1	1	1
2. Czy selekcja badań do przeglądu i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwóch niezależnych analityków z ustaleniem jednej wersji konsensusowej?	1	1	1	1	0	1
3. Czy przeprowadzono wyczerpujące przeszukiwanie literatury, wykorzystując co najmniej dwie elektroniczne bazy danych, z podaniem zakresu lat wyszukiwania oraz słów kluczowych?	1	1	1	1	0	1
4. Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego określano status publikacji ¹ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	1	1	1	1	1	1
5. Czy przedstawiono listę badań włączonych oraz wykluczonych z przeglądu systematycznego wraz z referencjami?	0	0	0	0	0	0
6. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	1	1	1	1	1	1
7. Czy przeprowadzono i przedstawiono wyniki oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	1	0	1	0	1	1
8. Czy podczas interpretacji wyników przeglądu systematycznego uwzględniono wiarygodność włączonych badań?	1	1	1	0	1	1
9. Czy przeprowadzono test statystyczny dla oceny homogeniczności badań przed wykonaniem agregacji danych? (lub czy uzasadniono brak przeprowadzenia agregacji danych z powodu heterogeniczności badań?)	1	1	1	0	1	1
10. Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem wyników badań (<i>ang. publication bias</i>)? (przy czym ryzyko musi być ocenione testem statystycznym lub przedstawione w formie graficznej*)	1	1	1	0	0	1
11. Czy uwzględniono informację na temat potencjalnego konfliktu interesów autorów? (ewentualne źródła finansowania badań powinny zostać podane zarówno dla pojedynczych badań klinicznych jak i dla przeglądu systematycznego)	1	1	1	0	1	1
Suma	10/11	9/11	10/11	5/11	7/11	10/11

¹ Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

11.10. Formularze ekstrakcji danych

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

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMIT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

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

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

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	-----------------------------------------------

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

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

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

12. PIŚMIENNICTWO

Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
5. Korohoda P, Maciejewska K, Pieniążek I, Walczak J. Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2019 [praca nieopublikowana]
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
7. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Feb 15; 7:10
8. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct; 62(10):1013-20.
9. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
10. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375.
11. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
12. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*.

Przeglądy systematyczne

13. Mushtaq A, Kapoor V, Latif A, Iftikhar A, Zahid U, McBride A, Abraham I, Riaz IB, Anwer F. Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 125:1-11
14. Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, Moreb JS Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials *Oncotarget*. 2018; 9(34): 23704 – 23717
15. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmaki O, Bell J, Hawe E Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis *Clin Ther*. 2018; 40(3): 480 – 494
16. Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:2817-2823

Badania uwzględnione w ramach analizy głównej: porównanie Kd vs Rd

18. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, et. al. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):142-52 z przeglądu systematycznego Maiese,2018 [15]

19. Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, et al. 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; 4;11(1):49
20. 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
21. Stewart AK, Siegel D, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak AJ, San Miguel JF, Obreja M, Dimopoulos MA, Blaedel J Overall survival (OS) of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD): Final analysis from the randomized phase 3 aspire trial *Blood*. 2017; 130
22. EMA, 2015 Assessment report Kyprolis Procedure No. EMEA/H/C/003790/0000 https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kyprolis-epar-public-assessment-report_en.pdf

Badania uwzględnione w ramach analizy głównej: porównanie Kd vs Vd

23. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, et al. 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
24. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, et.al. 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
25. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et. al. 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
26. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et. al. 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
27. 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
28. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng W-J, Goldschmidt H, et. al. 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
29. Hari P, Mateos MV, Abonour R, Knop S, Bensinger W, Ludwig H, 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
30. Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J, Mikhael J, et. al. 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):463-4
31. Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, et. al. 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
32. Ludwig H. et.al. Carfilzomib and Dexamethasone versus 8 Cycles of Bortezomib and Dexamethasone: an Indirect Comparison and Exploratory Analysis of the Efficacy and Safety of the Randomized, Phase 3 ENDEAVOR Trial. *ESH International Conference on Multiple Myeloma; October 5-7, 2018 – Mandelieu, France; Abstract #11335*
33. NICE, 2017 Technology appraisal guidance [TA457] Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA457>
34. Carfilzomib for treating multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy Response to Appraisal Committee Document, Prepared by: Amgen, Grudzień 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta457/documents/committee-papers>

Badania uwzględnione w ramach analizy głównej: porównanie Kd vs Pd

35. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, et.al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1055-1066

Dodatkowa analiza efektywności klinicznej schematu Kd

36. Moreau P, Mateos M-V, Berenson JR, Weisel K, et. al. 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

38. Berenson JR, Cartmell A, Bessudo A, Lyons RM, Harb W, Tzachanis D, Agajanian R, Boccia R, Coleman M, Moss RA, Rifkin RM, Patel P, Dixon S, Ou Y, Anderl J, Aggarwal S, Berdeja JG CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma *Blood.* 2016; 127(26): 3360 - 3368

Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

39. <http://www.ema.europa.eu>
40. <http://www.fda.gov>
41. <http://www.urpl.gov.pl/>
42. <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>
43. <https://www.who-umc.org/>
44. Charakterystyka produktu leczniczego Kyprolis®
45. EMA, Przegląd wiedzy na temat leku Kyprolis i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. EMA/92057/2018. https://www.ema.europa.eu/documents/overview/kyprolis-epar-medicine-overview_pl.pdf

47. Shah C, Bishnoi R, et. al. Cardiotoxicity associated with carfilzomib: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(11):2557-2569
48. Chari A, Stewart AK, Russell SD, Moreau P, Herrmann J, Banchs J, Hajek R, Groarke J, Lyon AR, Batty GN, Ro S, Huang M, Iskander KS, Lenihan D Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials *Blood Adv.* 2018; 2(13): 1633 – 1644

Dyskusja, Wnioski, Ograniczenia

49. Armoiry X, Connock M, Tsertsvadze A, Cummins E, Melendez-Torres GJ, Royle P, Clarke A Ixazomib for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Review from an Evidence Review Group on a NICE Single Technology Appraisal *PharmacoEconomics.* 2018; 36(9): 1073 – 1081
50. 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; 20;35(12):1312-1319

Publikacje wykluczone

51. Moreau P, Mateos M-V, 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
52. Berenson JR, Cartmell A, Bessudo A, Lyons RM, Harb W, Tzachanis D, Agajanian R, Boccia R, Coleman M, Moss RA, Rifkin RM, Patel P, Dixon S, Ou Y, Anderl J, Aggarwal S, Berdeja JG CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma *Blood.* 2016; 127(26): 3360 - 3368
53. Forsberg P, Rossi A, Pearse R, Perry A, Pekle K, Jayabalan D, Ely S, Coleman M, Niesvizky R, Mark TM Carfilzomib and dexamethasone in untreated symptomatic multiple myeloma *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia.* 2015; 15: e39 - e40
54. Lendvai N, Hilden P, Devlin S, Landau H, Hassoun H, Lesokhin AM, Tsakos I, Redling K, Koehne G, Chung DJ, Schaffer WL, Giralt SA A phase 2 single-center study of carfilzomib 56 mg/m² with or without low-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma *Blood.* 2014; 124(6): 899 – 906

55. Maruyama D, Tobinai K, Chou T, Taniwaki M, Shumiya Y, Iida S Weekly carfilzomib and dexamethasone in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A phase 1 and PK/PD trial *Cancer Sci.* 2018
56. Uysal A, Akad Soyer N, Özkan M, Şahin F, Vural F, Töbü M, Tombuloğlu M, Saydam G. Carfilzomib experience in relapsed/refractory multiple myeloma: a single-center experience. *Turk J Med Sci.* 2018 Feb 23;48(1):80-83
57. Alsina M, Trudel S, Furman RR, Rosen PJ, O'Connor OA, Comenzo RL, Wong A, Kunkel LA, Molineaux CJ, Goy A A phase I single-agent study of twice-weekly consecutive-day dosing of the proteasome inhibitor carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma or lymphoma *Clin Cancer Res.* 2012; 18(17): 4830 – 4840
58. Aydın Y, Erdogan I, Salihoglu A, Elverdi T, Yalniz FF, Berk S, Sadri S, Keskin D, Eskazan AE, Ar MC, Ongoren S, Baslar Z, Soysal T Carfilzomib in relapsed/refractory multiple myeloma, single center experience *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia.* 2015; 15: e306 - e307
59. Badros A, Papadopoulos KP, Zojwalla N, Ruey J, Lee J, Siegel DS Carfilzomib 20/45 or 20/56 mg/m² infused over 30 min in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma *Leuk Lymphoma.* 2013; 54: 17 – 18
60. Berenson JR, Hilger JD, Dichmann R, Patel-Donnelly D, Boccia RV, Bessudo A, Stampleman L, Gravenor D, Eshaghian S, Chamras H, Nassir Y, Swift RA, Vescio RA Results of a phase I/II study (NCT01365559) of carfilzomib (CFZ) replacing bortezomib (BTZ) in BTZ-containing regimens for BTZ-treated patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (MM) *J Clin Oncol.* 2013; 31(15)
61. Bhutani D, Zonder JA Use of carfilzomib in second-line therapy and beyond for relapsed multiple myeloma *Blood Lymphatic Cancer Targets Ther.* 2017; 7: 53 – 60
62. Bilotti E, Vesole D, Richter J, McNeill A, Anand P, Bednarz U, Ivanovski K, McBride L, Raucci L, Batra V, Siegel D Preliminary results of a phase I/II study of carfilzomib, lenalidomide, vorinostat and dexamethasone (QUAD) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM) *Haematologica.* 2013; 98: 323 – 324
63. Chen CC, Parikh K, Abouzaid S, Purnomo L, McGuinness CB, Hussein M, Wade RL Real-World Treatment Patterns, Time to Next Treatment, and Economic Outcomes in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with Pomalidomide or Carfilzomib *J Manag Care Spec Pharm.* 2017; 23(2): 236 – 246
64. Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, Fahrback K, Gaudig M, Slavcev M, Dearden L, Lam A A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018; 18(3): 163 – 173
65. Ducret E, Martelli S, Bruneau A, Garderet L, Joly A-C, Fernandez C, Baylatry M-T Therapeutic management of multiple myeloma in routine clinical practice: Which place for carfilzomib? *Int J Clin Pharm.* 2018; 40(1): 305 – 306
66. Franken B, van de Donk NWCJ, Cloos JC, Zweegman S, Lokhorst HM A clinical update on the role of carfilzomib in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma *Ther Adv Hematol.* 2016; 7(6): 330 – 344
67. Schutz NP, Duarte P, Shanley C, Cia A, Ochoa P, Corzo A, Quiroga LD, Orlando SM, Mariano R, Enrico A, Riveros D, Remaggi G, Fantl DB Argentine multicentric experience of carfilzomib use in relapsed / refractory multiple myeloma. report from the GAMM (grupo argentino de mieloma multiple) *Blood.* 2017; 130
68. Vij R, Wang M, Kaufman JL. et.al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2012 Jun 14; 119(24): 5661–5670
69. Armoiry X, Connock M, Tsertsvadze A, Cummins E, Melendez-Torres GJ, Royle P, Clarke A Ixazomib for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Review from an Evidence Review Group on a NICE Single Technology Appraisal *Pharmacoeconomics.* 2018; 36(9): 1073 – 1081
70. 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; 20;35(12):1312-1319
71. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, et. al. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):142-52
72. Cetani G, Boccadoro M, Oliva S A look at treatment strategies for relapsed multiple myeloma *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018; 18(8): 735 – 750
73. Usmani S, Szymonifka J, Sexton R, Panozzo S, Nair B, Waheed S, Alsayed Y, Crowley J, Barlogie B Phase II study of carfilzomib (CFZ) combined with other anti-myeloma agents in relapsed-refractory multiple myeloma (RRMM) - Updates on the UARK compassionate use protocol *Blood.* 2011; 118(21)

74. Zou Y, Ma X, Yu H, Hu C, Fan L, Ran X Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma: A meta-analysis of 37 trials *Oncotarget*. 2017; 8(24): 39805 – 39817
75. Adib R, Patel K, Abdelghany S Carfilzomib: A second-generation proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma *Formulary*. 2012; 47(8): 282 – 308
76. Chari A, Cho HJ, Parekh S, Osman K, Goldstein T, Morgan G, La L, Carter C, Catamero D, Escalon J, Verina D, Florendo E, Yum M-H, Stevens N, Gullie J, Chan E, Jagannath S Recapturing disease response: A phase II study of high dose carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have progressed on standard dose carfilzomib *Blood*. 2015; 126(23)
77. Steiner RE, Manasanch EE Carfilzomib boosted combination therapy for relapsed multiple myeloma *OncoTargets Ther*. 2017; 10: 895 – 907
78. Waxman AJ, Clasen SC, Garfall AL, Carver JR, Vogl DT, O'Quinn R, Cohen AD, Stadtmauer EA, Ky B, Weiss BM Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: A systematic review and metaanalysis *J Clin Oncol*. 2017; 35(15)
79. Ziogas DC, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA An overview of the role of carfilzomib in the treatment of multiple myeloma *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18(17): 1883 – 1897
80. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K, Raab MS, Richardson PG, Popa MM, 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
81. Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K. et.al. Bortezomib plus dexamethasone vs thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci*. 2018 May;109(5):1552-1561
82. Sparano F, Cavo M, Niscola P, Caravita T, Efficace F. Patient-reported outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2018 Jul;26(7):2075-209
83. Terpos E, Gobbi M, Potamianou A, Lahaye M, Couturier C, Cavo M. Retreatment and prolonged therapy with subcutaneous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomized, controlled, phase III study. *Eur J Haematol*. 2018 Jan;100(1):10-19
84. Tzoganis K, Camarero Jiménez J. et.al. 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 Nov;22(11):1339-1346
85. Zheng Y, Shen H, Xu L. et.al. Monoclonal Antibodies versus Histone Deacetylase Inhibitors in Combination with Bortezomib or Lenalidomide plus Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: An Indirect-Comparison Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res*. 2018 Jun 27;2018:7646913
86. Shah C, Bejjanki H, Bishnoi R, Jain A, Samal S, Moreb J Reno-vascular toxicities associated with carfilzomib: Systematic review and meta-analysis *J Clin Oncol*. 2017; 35(15)
87. Richardson PG, Attal M, Campana F, Le-Guenec S, Hui A-M, Risse M-L, 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
88. Ailawadhi S, Mikhael JR, Laplant BR, Laumann KM, Kumar S, Roy V, Dingli D, Bergsagel PL, Buadi FK, Rajkumar SV, Fonseca R, Gertz MA, Kapoor P, Sher T, Hayman SR, Stewart AK, Dispenzieri A, Kyle RA, Gonsalves WI, Reeder CB, Lin Y, Go RS, Leung N, Kourelis T, Lust JA, Russell SJ, Chanan-Khan AA, Lacy MQ Pomalidomide-dexamethasone in refractory multiple myeloma: Long-term follow-up of a multi-cohort phase II clinical trial *Leukemia*. 2018; 32(3): 719 – 728
89. Yong K, Hinsley S, Auner HW, Sherratt D, De Tute RM, Brown S, Flanagan L, Williams C, Cavenagh J, Kaiser MF, Rabin N, Ramasamy K, Garg M, Hawkins SF, Bygrave C, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (KCD) Versus Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) for Treatment of First Relapse or Primary Refractory Multiple Myeloma (MM): First Final Analysis of the Phase 2 Muk Five Study *Blood*. 2017; 130
90. Mateos MV, Blacklock H, Rocafiguera AO, Iida S, Jagannath S, Lonial S, Kher U, Farooqui M, Marinello P, San-Miguel J KEYNOTE-183: A randomized, open-label phase 3 study of pembrolizumab in combination with pomalidomide and lowdose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma *Ann Oncol*. 2016; 27: viii15 - viii16
91. Brown S, Hinsley S, Ballesteros M, Bourne S, McGarry P, Sherratt D, Flanagan L, Gregory W, Cavenagh J, Owen R, Williams C, Kaiser M, Low E, Yong K The MUK five protocol: a phase II randomised, controlled, parallel group, multi-centre trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs. cyclophosphamide, bortezomib (Vencade) and dexamethasone (CVD) for first relapse and primary refractory multiple myeloma *BMC Hematol*. 2016; 16(1)

92. Dechow T, Aldaoud A, Hurtz HJ, Knauf W, Groschek M, Hansen R, Mittermüller J, Grebhardt S, Boller E, Potthoff K Overall response rate of patients with refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low dose dexamethasone after lenalidomide failure: Interim results of the poseidon study *Haematologica*. 2016; 101: 540
93. Shah J, Mateos MV, Matsumoto M, Blacklock H, Rocafiguera AO, Goldschmidt H, Iida S, Yehuda DB, Ocio E, Rodríguez-Otero P, Jagannath S, Lonial S, Kher U, Marinello P, San-Miguel J KEYNOTE-183: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed/refractory multiple myeloma *J Immunother Cancer*. 2016; 4
94. Van SS, Ito T, Diels J, Vogel M, Belch A, Oriol A Comparative Efficacy of Daratumumab Monotherapy and Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in the Treatment of Multiple Myeloma: A Matching Adjusted Indirect Comparison *Oncologist*. 2018; 23(3): 279 – 287
95. Ailawadhi S, Mikhael JR, Laplant BR, Laumann KM, Kumar S, Roy V, Dingli D, Bergsagel PL, Buadi FK, Rajkumar SV, Fonseca R, Gertz MA, Kapoor P, Sher T, Hayman SR, Stewart AK, Dispenzieri A, Kyle RA, Gonsalves WI, Reeder CB, Lin Y, Go RS, Leung N, Kourelis T, Lust JA, Russell SJ, Chanan-Khan AA, Lacy MQ Pomalidomide-dexamethasone in refractory multiple myeloma: Long-term follow-up of a multi-cohort phase II clinical trial *Leukemia*. 2018; 32(3): 719 – 728
96. Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis *Oncotarget*. 2017; 8(28): 46593 - 46600
97. 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; 8;379(19):1811-1822

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla karfilzomibu (PICOS).....	17
Tabela 2. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych	21
Tabela 3. Badania kliniczne dla komparatorów (Vd, Rd, Pd) zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym <i>Maiese, 2018</i>	38
Tabela 4. Skuteczność kliniczna: Przeżycie całkowite (OS).....	43
Tabela 5. Skuteczność kliniczna: Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS).....	44
Tabela 6. Skuteczność kliniczna: Odpowiedź na leczenie.....	44
Tabela 7. Skuteczność kliniczna: czas trwania odpowiedzi (DOR), czas uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas leczenia (DOT), czas do następnego leczenia (TTNT), przeżycie całkowite od momentu progresji choroby (SBP)	46
Tabela 8. Ocena bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Rd – przerwanie leczenia oraz zgony.....	47
Tabela 9. Ocena bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Rd – zdarzenia niepożądane.....	48
Tabela 10. Skuteczność kliniczna Kd vs Vd – porównanie bezpośrednie na podstawie danych z badania <i>ENDEAVOR</i>	53
Tabela 11. Zdarzenia niepożądane ogółem- ocena bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania Kd vs Vd na podstawie danych z badania <i>ENDEAVOR</i>	60
Tabela 12. Poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniach nasilenia - ocena bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania Kd vs Vd na podstawie danych z badania <i>ENDEAVOR</i>	63
Tabela 13. Oceny skuteczności klinicznej: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) dla schematu Vd stosowanego przez 8 cykli	75
Tabela 14. Ocena skuteczności klinicznej: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) – porównanie Kd vs Vd z uwzględnieniem skorygowanych wartości dla ramienia Vd dla czasu leczenia trwającego 8 cykli.....	76
Tabela 15. Ocena profilu bezpieczeństwa – porównanie Kd vs Vd z uwzględnieniem skorygowanych wartości dla ramienia Vd dla czasu leczenia trwającego 8 cykli.....	77
Tabela 16. Wyniki dla porównania Vd w różnych długościach leczenia [].....	80
Tabela 17. Porównanie pośrednie schematów Kd vs Vd ₈	80
Tabela 18. <i>ARROW (Moreau, 2018)</i> – skuteczność kliniczna	84
Tabela 19. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kyprolis® (ChPL)	88
Tabela 20. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, redukcja leczenia, zaprzestanie leczenia i zgonu w badaniu <i>Chari 2018</i>	95
Tabela 21. Wynik zdarzeń związanych z niewydolnością serca w badaniu <i>Chari 2018</i>	96
Tabela 22. Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), funkcji prawej komory (RV) oraz skurczowego ciśnienia tętnicy płucnej (PASP) w badaniu <i>Chari 2018</i>	97
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane związane z kardiotoksycznością i nadciśnieniem u pacjentów z RRMM leczonych za pomocą schematu Kd w przeglądzie systematycznym <i>Shah 2018</i>	97
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej <i>Pubmed, Embase, The Cochrane Library</i>	108
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrials.gov</i> dla ocenianej interwencji.....	112
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrialsregister.eu</i> dla ocenianej interwencji	112
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w pozostałych bazach/ stronach towarzystw zajmujących się daną problematyką	112
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej <i>Pubmed, Embase, The Cochrane Library</i>	112
Tabela 29. Skuteczność schematu Kd w subpopulacjach	118
Tabela 30. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>badanie ENDEAVOR</i>)	123

Tabela 31. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (ASPIRE)	126
Tabela 32. Charakterystyka badań dla schematu Rd oraz ocena ich homogenności z badaniem klinicznym ENDEAVOR	130
Tabela 33. Charakterystyka badań dla schematu Pd oraz ocena ich homogenności z badaniem klinicznym ENDEAVOR	133
Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Dimopoulos 2016</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	135
Tabela 35. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR	136

14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): karfilzomib i deksametazon.....	116
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): komparatory	117