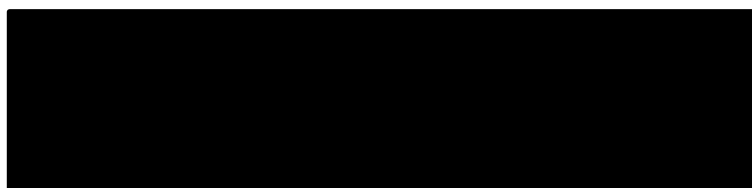


**Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu
z deksametazonem w leczeniu chorych
ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu
wcześniejszego leczenia**

Analiza kliniczna



maj 2013

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, opis wyników, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] korekta językowa;
- [REDACTED] formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie: [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza kliniczna. [REDACTED], maj 2013.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, [REDACTED] w porównaniu z deksametazonem w monoterapii.

Komparator wybrano w oparciu o dane na temat polskich standardów leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oraz po uwzględnieniu wytycznych AOTM. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], maj 2013.).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 05.03.2013.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu oceniano jedynie na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 05 marca 2013 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (LD) w porównaniu z deksametazonem (PD). Łącznie odnaleziono 12 publikacji powiązanych z badaniami porównującymi preparaty LD i PD.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy populację stanowili chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej jeden schemat leczenia.

[Redacted text block]

[REDACTED]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do deksametazonu w populacji chorych, u których stosowano **uprzednio ≥ 1 schemat leczenia** wykazała:

- **ocena skuteczności:**

- stosowanie LD spowodowało istotną statystycznie **redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby** o [REDACTED] w porównaniu do PD [REDACTED] mediana **czasu do progresji choroby (TTP)** była istotnie statystycznie dłuższa w grupie LD w porównaniu do grupy PD (11,1-11,3 miesiąca vs 4,7 miesiąca, $p < 0,001$);
- mediana **przeżycia bez progresji choroby (PFS)** w grupie LD była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu do grupy PD (11,1 miesiąca vs 4,6 miesiąca; $p < 0,001$);
- stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem powodowało **redukcję ryzyka zgonu** o [REDACTED] w porównaniu do deksametazonu w monoterapii [REDACTED] ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami wynik ten należy interpretować ostrożnie: osobna analiza badań wykazała, że stosowanie LD powoduje 56% (HR=0,44 [95% CI: 0,30; 0,65]) redukcję ryzyka zgonu w porównaniu do PD na podstawie badania MM-009 i 34% (HR=0,66 [95% CI: 0,45; 0,96]) redukcję ryzyka zgonu na podstawie badania MM-010; mediana **przeżycia całkowitego (OS)** w grupie LD wyniosła 29,6 miesiąca, natomiast w grupie PD: 20,2-20,6 miesiąca;
- zgony łącznie oraz zgony spowodowane wystąpieniem progresji choroby raportowane w czasie trwania analizy etapowej istotnie statystycznie częściej występowały w grupie PD w porównaniu do LD (odpowiednio: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]);
- mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR) była porównywalna w obu grupach (1,9 miesiąca w grupie LD vs 2,0 miesiące w grupie PD);
- mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie (nCR) była krótsza w grupie LD w porównaniu do PD (5,1 miesiąca vs 6,9 miesiąca);
- mediana **czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)** była istotnie statystycznie dłuższa w grupie LD w porównaniu do PD (15,8 vs 5,1 miesięcy, $p < 0,001$ oraz 16,5 vs 7,9 miesięcy, $p = 0,02$);
- **odpowieź na leczenie ogółem (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR) oraz częściowa odpowiedź na leczenie (PR)** istotnie statystycznie częściej występowały w

grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: [REDACTED])

- o stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD) oraz progresja choroby (PD) powodująca przerwanie leczenia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie PD w porównaniu do grupy LD (odpowiednio: [REDACTED])

- **ocena bezpieczeństwa:**

- o **co najmniej 1 obniżenie dawki leku, obniżenie dawki leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz obniżenie dawki deksametazonu** występowało istotnie statystycznie częściej w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio [REDACTED])

- o zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały z porównywalną częstością w grupie LD i PD;

- o poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały z porównywalną częstością w grupie LD i PD;

- o **neutropenia, trombocytopenia oraz gorączka neutropeniczna 3 stopnia** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: [REDACTED])

- o **zakrzepica żył głębokich 3 stopnia** istotnie statystycznie częściej występowała w grupie LD w porównaniu do grupy PD na podstawie badania MM-009

[REDACTED] i z porównywalną częstością w obu grupach na podstawie badania MM-010;

- o **zakrzep lub zator 3 stopnia** z istotnie statystycznie większą częstością występował w grupie LD w porównaniu do grupy PD [REDACTED]

- [REDACTED]
- **hipokaliemia** oraz **infekcje 3 stopnia** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD niż PD (odpowiednio: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED])
 - **neutropenia 4 stopnia** istotnie statystycznie częściej występowała w grupie LD w porównaniu do PD [REDACTED]
[REDACTED])
 - **zatorowość płucna** oraz **zakrzep lub zator 4 stopnia** z istotnie statystycznie większą częstością występowały w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED])
 - liczba chorych, u których wystąpiło **co najmniej 1 zdarzenie niepożądane ≥ 3 stopnia** była istotnie statystycznie większa w grupie LD w porównaniu do grupy PD [REDACTED]
[REDACTED])
 - **neutropenia, trombocytopenia** oraz **anemia ≥ 3 stopnia** z istotnie statystycznie większą częstością występowały w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED])
 - **zakrzep lub zator** oraz **hipokaliemia ≥ 3 stopnia** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED])
 - **zakrzepica żył głębokich** oraz **infekcje niezależnie od stopnia ciężkości** występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie LD w porównaniu do grupy D (odpowiednio: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED])

Wnioski

Na podstawie 2 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i deksametazon oraz 3 opracowań wtórnych oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia w porównaniu do deksametazonu.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Słowa kluczowe

lenalidomid, deksametazon, szpiczak mnogi, analiza kliniczna

Spis treści


Streszczenie	4
Słowa kluczowe	10
Spis treści	11
Skróty i akronimy	14
1 Cel analizy efektywności klinicznej	16
2 Analiza problemu decyzyjnego	17
2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	18
2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania.....	20
3 Metody	21
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	21
3.1.1 Kryteria włączenia.....	21
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	22
3.2 Źródła danych.....	22
3.3 Strategia wyszukiwania badań.....	23
3.4 Selekcja informacji	28
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	29
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	29
3.7 Analiza statystyczna	29
4 Wyniki przeglądu systematycznego	31
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	31
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	33
4.2.1 Metody badań randomizowanych	35
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	40
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .	41
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	44
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	46
4.2.7 Chorzy, którzy nie ukończyli badań.....	47
5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności	49



5.2	Populacja chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia.....	64
5.2.1	Czas do progresji choroby (TTP)	64
5.2.1	Przeżycie bez progresji choroby	68
5.2.2	Przeżycie całkowite.....	70
5.2.2.1	Zgony.....	73
5.2.4	Czas do odpowiedzi na leczenie (TTR).....	77
5.2.5	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	77
5.2.6	Odpowiedź na leczenie	79
6	Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa	106



6.2	Populacja chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia.....	128
6.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	128
6.2.2	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	131
6.2.3	Zdarzenia niepożądane 3 stopnia.....	135
6.2.5	Zdarzenia niepożądane 4 stopnia.....	148
6.2.7	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia	154
6.2.1	Zdarzenia niepożądane – wszystkie stopnie.....	158
6.2.2	Zdarzenia niepożądane w subpopulacjach chorych.....	162
6.2.2.1	Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem	162
6.2.2.2	Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio talidomidem	166
6.2.2.3	Zdarzenia niepożądane w populacji chorych w wieku < 65 lat.....	170
6.2.2.4	Zdarzenia niepożądane w populacji chorych w wieku 65-74 lat.....	174

6.2.2.5	Zdarzenia niepożądane w populacji chorych w wieku ≥ 75 lat.....	178
7	Zestawienie wyników	182
		
7.2	Populacja chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia.....	185
8	Ograniczenia	191
9	Dyskusja.....	194
10	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	200
11	Wnioski	205
12	Aneks	217
12.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	217
12.2	Kryteria oceny według GRADE.....	217
12.3	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	219
12.4	Spis badań włączonych do przeglądu	220
12.5	Spis badań wykluczonych z przeglądu	222
12.6	Krytyczna ocena badań.....	223
Spis tabel.....		228
Spis rysunków.....		234
Piśmiennictwo		238

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
D	deksametazon
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DVT	zakrzepica żył głębokich (ang. <i>deep-vein thrombosis</i>)
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
L	lenalidomid (Revlimid®)
LD	lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniono dany punkt końcowy
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem)
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator (deksametazon)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)

NCI-TCT	<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i>
nCR	prawie całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>near-complete response</i>)
NICE	<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH _x	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>); w indeksie dolnym podano czas obserwacji w ocenianym badaniu
NNT _x	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>); w indeksie dolnym podano czas obserwacji w ocenianym badaniu
NR	brak odpowiedzi na leczenie (ang. <i>non-response</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
ORR	odpowiedź na leczenie ogółem (ang. <i>overall response</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
P	placebo
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>), placebo w skojarzeniu z deksametazonem
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
TTR	czas do odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia
Populacja wnioskowana	dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none">lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">deksametazon
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <i>pierwszorzędowy punkt końcowy</i> <ul style="list-style-type: none">czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP) <i>drugorzędowe punkty końcowe</i> <ul style="list-style-type: none">przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS)przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS)zgonyczas do odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>, TTR)czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR)odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>response rate</i>, RR) ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">zdarzenia niepożądane łączniezdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczeniazdarzenia niepożądane prowadzące do zgonuzdarzenia niepożądane z poszczególnych układówinne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Na całym świecie szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych, ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego^{1,2} i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach nieziarnicznych.³ Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,4:1), szczyt zachorowań przypada na 6 dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie: ok. 15% chorych jest w wieku <60 lat, a <2% przed 40 r.ż.^{1,2} Zachorowalność na szpiczaka wynosi średnio 4 na 100 tys. osób⁴ i jest związana z rasą: 1 nowy przypadek na 100 tys. osób pochodzenia azjatyckiego, 4 na 100 tys. osób rasy kaukaskiej, 8-10 na 100 tys. osób pochodzenia afrykańskiego.³

Na całym świecie rocznie odnotowuje się 86 tys. nowych przypadków zachorowań na szpiczaka mnogiego (47 tys. mężczyzn i 39 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,8% nowych

przypadków zachorowań na wszystkie nowotwory. Rocznie z powodu szpiczaka mnogiego umierają 63 tys. chorych (33 tys. mężczyzn i 30 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,9% wszystkich zgonów z powodu raka. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 1,7 i 1,2, natomiast umieralności 1,2 i 0,9 na 100 tys. osób.⁵

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie zapadalność na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 0,89% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2010 roku wyniosła 1 247 nowych zachorowań, w tym 677 nowych zachorowań kobiet i 570 nowych zachorowań mężczyzn, co stanowi odpowiednio 0,96% i 0,81% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,4 i 3,1, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,7 i 2,0.⁶

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 123 zgony w roku 2009, w tym 611 zgonów kobiet i 512 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,50% i 0,99% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,1 i 2,7, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,3 i 1,8.⁶

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań (1) oraz liczbę zgonów (2) z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2010 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych.⁶

Na dane Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w swoich raportach i rekomendacjach powołuje się również Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

Tabela 2. Liczba zachorowań (1) i liczba zgonów (2) na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2010 w Polsce.⁶

L.p.	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1	829	863	893	969	1006	1122	1205	1135	1120	1172	1132	1247
2	762	875	899	984	975	1090	1084	1130	1132	1092	1169	1123

Choć liczba nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego w 2011 i 2012 roku w Polsce nie jest dokładnie znana, szacuje się, że wyniosła ok. 1500-2000 nowych zachorowań. Zgodnie z AOTM w Polsce szacunkowa populacja chorych ze szpiczakiem mnogim wynosi ok. 4000 chorych, a do leczenia talidomidem lub lenalidomidem kwalifikuje się około 20%, czyli 800 chorych (dane z 2008 roku).²

Zgodnie z danymi NFZ w 2010 i 2011 r. w Polsce żyło odpowiednio 5396 i 5986 chorych ze szpiczakiem mnogim, w tym odpowiednio 195 i 281 chorych leczonych lenalidomidem. W 2012 r. lenalidomid w Polsce stosowało 360 chorych.⁷

Tabela 3. Liczba chorych z rozpoznaniem C.90.0 w Polsce na podstawie danych NFZ.⁷

Rok	2010	2011	2012
Liczba chorych ze szpiczakiem mnogim w Polsce, n	5 396	5 986	bd
Liczba chorych ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w Polsce, n	195	281	360

Szczegółowy opis problemu decyzyjnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi dotyczącymi szpiczaka mnogiego znajduje się w osobnym dokumencie: [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], maj 2013.

2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Lenalidomid jest dostępny w Polsce od 2008 roku.⁸

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Deksametazon finansowany jest w ramach wykazu leków refundowanych i wydawany po wniesieniu opłaty ryczałtowej do wysokości limitu finansowania (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach).⁹

Szczegółowy opis analizowanej technologii wraz z opisem technologii opcjonalnej znajduje się w osobnym dokumencie: [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], maj 2013.

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których stosowano lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w niniejszym przeglądzie systematycznym badań pierwotnych ograniczono się do populacji dorosłych chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

Do analizy efektywności klinicznej włączono wyłącznie badania, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do deksametazonu w monoterapii, w których lenalidomid i deksametazon podawano zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lenalidomidu:

- lenalidomid w dawce 25 mg doustnie w dniach 1-21, po czym następowało 7 dni przerwy w każdym 28-dniowym cyklu,
- deksametazon w dawce 40 mg doustnie w dniach 1-4, 9-12, 17-20 przez 4 pierwsze 28-dniowe cykle, następnie 40 mg doustnie w dniach 1-4 w kolejnych 28-dniowych cyklach (cykle ≥ 5).

Dopuszczono możliwość wstrzymania leczenia lub zmiany dawkowania leków w przypadku wystąpienia progresji choroby lub ciężkich zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia. Dopuszczalne było również stosowanie leków przeciwwzakrzepowych, bisfosfonianów, transfuzji płytek krwi i czerwonych krwinek, podawanie czynników wzrostu neutrofilii i epoetyny alfa, a także zmiana terapii w grupie deksametazonu na

lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w przypadku wystąpienia progresji choroby (*cross-over*).

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski.

Do analizy efektywności klinicznej włączono opracowania wtórne w analizowanym problemie decyzyjnym, które spełniały kryteria selekcji badań pierwotnych do niniejszego przeglądu systematycznego.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 5 marca 2013 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 5 marca 2013 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 5 marca 2013 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 5 marca 2013 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych:
 - <http://clinicaltrials.gov/>,

- <http://controlled-trials.com/>,
- <http://www.celgene.com/>.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych przedstawiono w aneksie 12.3.

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 5 marca 2013 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 4-6, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) oraz *The Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

[REDAKTOWANE]

Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeszukano 5 marca 2013 r. używając słów kluczowych: [REDAKTOWANE] – uzyskano 14 wyników.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.03.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDAKTOWANE]	29 737
#2	[REDAKTOWANE]	7 398
#3	[REDAKTOWANE]	39 061
#4	[REDAKTOWANE]	34 870
#5	[REDAKTOWANE]	9 098
#6	[REDAKTOWANE]	4 524
#7	[REDAKTOWANE]	263



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#3	[REDACTED]	87 490
#4	[REDACTED]	48 594
#5	[REDACTED]	52 142
#6	[REDACTED]	87 887
#7	[REDACTED]	346
#8	[REDACTED]	59
#9	[REDACTED]	0
#10	[REDACTED]	615
#11	[REDACTED]	35
#12	[REDACTED]	19
#13	[REDACTED]	768
#14	[REDACTED]	2
#15	[REDACTED]	1 890
#16	[REDACTED]	98 217
#17	[REDACTED]	6 390
#18	[REDACTED]	6 590
#19	[REDACTED]	969
#20	[REDACTED]	77
#21	[REDACTED]	0
#22	[REDACTED]	409
#23	[REDACTED]	16
#24	[REDACTED]	6 601
#25	[REDACTED]	3 807
#26*	[REDACTED]	369 436
#27*	[REDACTED]	472 987
#28*	[REDACTED]	361 961
#29*	[REDACTED]	187 234
#30*	[REDACTED]	59 446
#31*	[REDACTED]	235 650
#32*	[REDACTED]	145 489
#33*	[REDACTED]	949 623
#34**	[REDACTED]	1 928 608
#35**	[REDACTED]	196 579
#36**	[REDACTED]	69 552
#37**	[REDACTED]	59 255
#38**	[REDACTED]	2 101 802

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#39**	[REDACTED]	89 594
#40**	[REDACTED]	6 371
#41**	[REDACTED]	95 918
#42**	[REDACTED]	69 629
#43**	[REDACTED]	57 355
#44**	[REDACTED]	53 260
#45**	[REDACTED]	4 106
#46**	[REDACTED]	55 728
#47**	[REDACTED]	133 803
#48**	[REDACTED]	1 038 484
#49	[REDACTED]	775
#50	[REDACTED]	18 486 782
#51	[REDACTED]	14 209 891
#52	[REDACTED]	4 276 891
#53	[REDACTED]	768
#54	[REDACTED]	744

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 05.03.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	762
#2	[REDACTED]	7
#3	[REDACTED]	817
#4	[REDACTED]	1 648
#5	[REDACTED]	24
#6	[REDACTED]	30
#7	[REDACTED]	8
#8	[REDACTED]	7
#9	[REDACTED]	0
#10	[REDACTED]	8



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	[REDACTED]	1
#12	[REDACTED]	0
#13	[REDACTED]	32
#14	[REDACTED]	0
#15	[REDACTED]	10
#16	[REDACTED] [REDACTED]	1 730
#17	[REDACTED]	111
#18	[REDACTED]	16
#19	[REDACTED]	0
#20	[REDACTED]	0
#21	[REDACTED]	10
#22	[REDACTED]	1
#23	[REDACTED]	116
#24	[REDACTED]	82
#25	[REDACTED]	66
#26	[REDACTED]	5
#27	[REDACTED]	4
#28	[REDACTED]	6
#29	[REDACTED]	1
#30	[REDACTED]	0
#31	[REDACTED]	0

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED] [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy [REDACTED]

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad – Tabela 9, opis skali – aneks 12.1.¹³

Dodatkowo prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- odsetka chorych, którzy nie ukończyli badania lub zostali wyłączeni z badania;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia Tabela 9 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 12.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych i opracowań wtórnych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych


Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania [REDACTED], a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.



W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect model*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). W przypadku, gdy $I^2 > 75\%$ wyniki analizowano w podgrupach.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.1.4.¹⁴

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 05 marca 2013 r.

Do dnia 05 marca 2013 r. zidentyfikowano 2 opracowania wtórne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia w porównaniu z deksametazonem. Dodatkowo włączono ocenę dokumentów złożonych przez producenta lenalidomidu (firmę Celgene) do NICE przeprowadzoną przez *Peninsula Technology Assessment Group* (PenTAG).

We włączonych do niniejszej analizy efektywności klinicznej opublikowanych przeglądach systematycznych zastosowano szersze kryteria kwalifikacji (m.in. badania kohortowe, populacja chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim), jednak obejmowały one kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji, o czym świadczy włączenie badań MM-009 i MM-010 do przedstawionych poniżej analiz.

Listę opracowań wtórnych włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 12.4.

Listę opracowań wtórnych wykluczonych z analizy przedstawiono w aneksie 12.5.

Celem opracowania Carrier 2011 była ocena bezpieczeństwa pod kątem częstości występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u chorych ze szpiczakiem mnogim leczonych za pomocą schematów opartych na lekach immunomodulujących, tj. talidomidzie i lenalidomidzie. Wyszukiwanie badań prowadzono w bazach MEDLINE (1950 - styczeń 2010), EMBASE (1980 - styczeń 2010) i *Health Star* (1999 - styczeń 2010) za pomocą interfejsu OVID. Dodatkowo ręcznie przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień, abstrakty konferencyjne *American Society of Hematology* (2005-2009) i inne potencjalnie istotne artykuły i przeglądy. Nie zastosowano ograniczeń co do języka, daty czy rodzaju publikacji. Podano odnośnik do pełnej strategii wyszukiwania badań. Selekcji badań i ekstrakcji danych dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Do opracowania włączono 71 badań, z czego 10 badań dotyczyło schematów skojarzonych z lenalidomidem (2 badania RCT i 3 badania kohortowe u chorych leczonych uprzednio na szpiczaka mnogiego oraz 2 badania RCT i 3 badania kohortowe u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim) i 61 badań dotyczyło schematów skojarzonych z talidomidem. Wśród włączonych do analizy badań zidentyfikowano badanie MM-009 i MM-010. Ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim leczonych za pomocą lenalidomidu w przypadku braku profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz w

przypadku przyjmowania aspiryny wyniosło odpowiednio 0,7 [95% CI: 0,4; 0,9] oraz 0,6 [95% CI: 0,01; 2,1] na 100 pacjento-cykli. Autorzy wnioskuje, że **podawanie schematów skojarzonych z talidomidem lub lenalidomidem chorym z nowo rozpoznany lub uprzednio leczonym szpiczakiem mnogim wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych można zmniejszyć poprzez podawanie antykoagulantów.**

W przeglądzie systematycznym Scott 2011 przedstawiono właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo stosowania, tolerancję, dawkowanie i sposób podania oraz parametry farmakoekonomiczne lenalidomidu w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Dane opublikowane i nieopublikowane wyszukiwano w bazach MEDLINE, EMBASE, AdisBase, rejestrach/bazach badań klinicznych, Internecie (w tym m.in. na stronach internetowych regionalnych agencji regulacyjnych i producenta), a także przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień. Dodatkowe informacje (zwłaszcza dane nieopublikowane) pozyskano od producenta leku. Bazy danych przeszukiwano w okresie od 1996 do 1 marca 2011 (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania) za pomocą słów kluczowych 'lenalidomide' and ('myeloma' or 'multiple myeloma'). Analizę efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim przeprowadzono głównie w oparciu o wyniki badań MM-009 i MM-010, zgodnie z którymi terapia skojarzona lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu do leczenia deksametazonem powoduje wydłużenie czasu do progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, a także zwiększenie odsetka odpowiedzi i wydłużenie czasu odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Autorzy przeglądu wskazują, że **lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stanowi wartościową opcję terapeutyczną w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim.**

W dokumentach złożonych przez producenta lenalidomidu (Celgene) do NICE ocenionych przez *Peninsula Technology Assessment Group* (PenTAG) skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (LD) porównywano z deksametazonem w wysokich dawkach (PD) oraz bortezomibem (B) na podstawie przeglądu systematycznego w bazach danych EMBASE, MEDLINE In-Process and Old Medline, The Cochrane Library, ISI Science Citation InDex Web of Knowledge, ISI Biosis Preview, ISI Proceedings, National Research Register (NRR), Current Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, American Society of Haematology (ASH), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Haematology Association (EHA), Celgene Company literature. Do przeglądu włączono 2 badania RCT porównujące LD i D (MM-009 i MM-010) oraz 1 badanie RCT porównujące B i D (APEX). **Porównanie bezpośrednie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oraz deksametazonu w wysokich dawkach w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia przeprowadzone przez zespół**

PenTAG wykazało istotną statystycznie redukcję progresji choroby oraz zgonu w grupie LD w porównaniu do PD oraz większą częstość odpowiedzi na leczenie.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Badania zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy po eliminacji powtórzeń w programie EndNote. Zidentyfikowano 12 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM¹⁵/PRISMA¹⁶, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego, przedstawiono na poniższym rysunku.

Ostatecznie do części właściwej przeglądu systematycznego zakwalifikowano 2 randomizowane badania kliniczne (12 publikacji) porównujące lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i deksametazon w monoterapii.

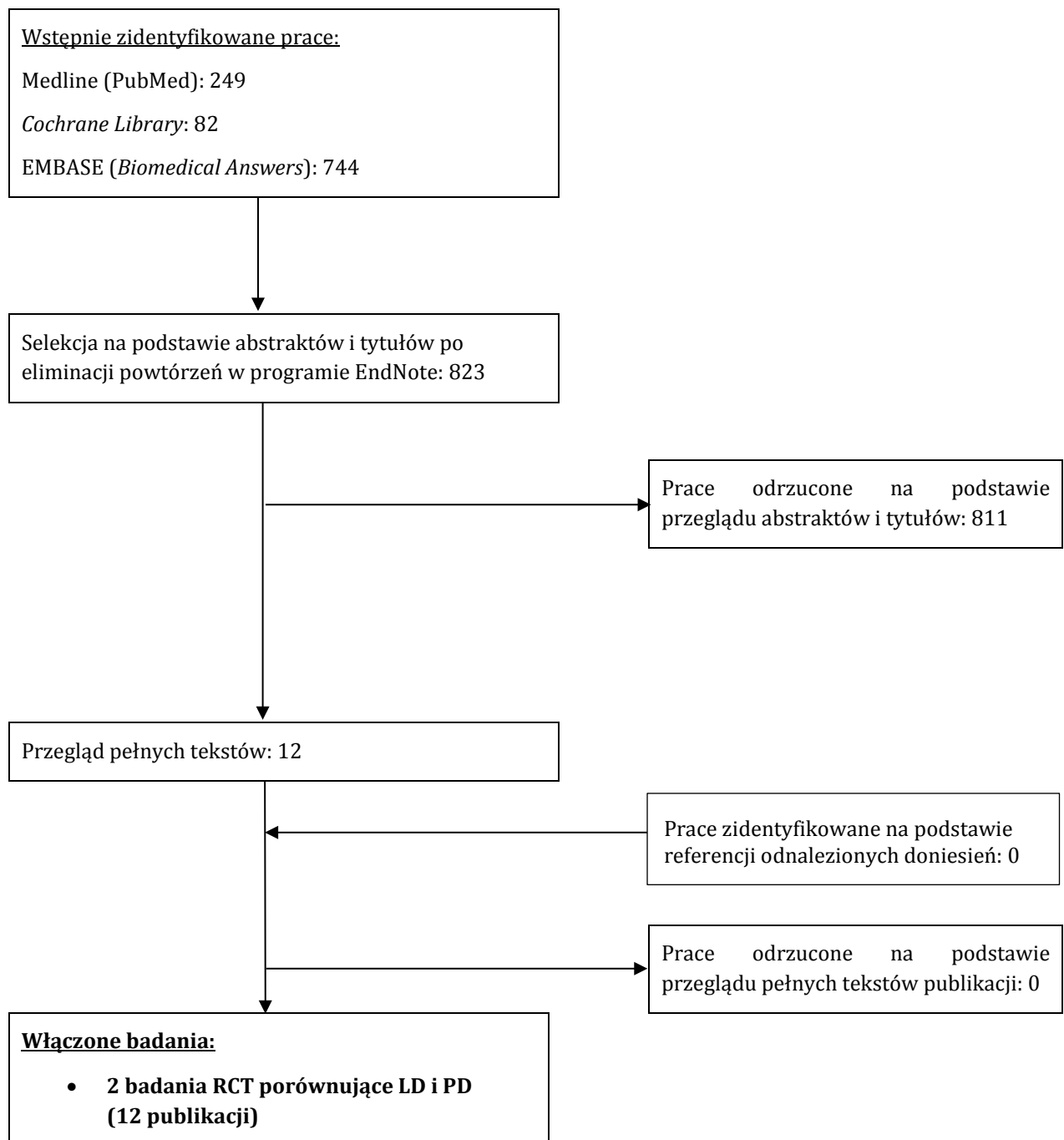
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 12.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 12.5.

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM¹⁵/PRISMA¹⁶).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Włączone do analizy badania MM-009 i MM-010, w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia, były badaniami międzynarodowymi o charakterze wieloośrodkowym.

Badania MM-009 i MM-010 były prospektywnymi badaniami randomizowanymi przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby.

We włączonych do analizy badaniach populację stanowili chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

W badaniach MM-009 i MM-010 lenalidomid i deksametazon podawano zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL):²¹ lenalidomid w dawce 25 mg doustnie w dniach 1-21, po czym następowało 7 dni przerwy w każdym 28-dniowym cyklu, deksametazon w dawce 40 mg doustnie w dniach 1-4, 9-12, 17-20 przez 4 pierwsze 28-dniowe cykle, następnie 40 mg doustnie w dniach 1-4 w kolejnych 28-dniowych cyklach (cykle ≥ 5); placebo podawano doustnie w dniach 1-21 w każdym 28-dniowym cyklu. Leki podawano do czasu wystąpienia progresji choroby lub ciężkiego działania niepożądanego.

W badaniach dopuszczono możliwość zmiany terapii z deksametazonu na lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w przypadku stwierdzenia progresji choroby w grupie deksametazonu (*cross-over*).

W badaniach MM-009 i MM-010 w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3 lub 4 stopnia (4 w badaniu MM-010) leczenie wstrzymywano i wznowiano po ustąpieniu efektu toksycznego ze zmniejszoną dawką lenalidomidu i deksametazonu, ponadto dopuszczalne było stosowanie leków przeciwzakrzepowych.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w podrozdziale 4.2.4.

W badaniach MM-009 i MM-010 analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*).

Do analizy skuteczności lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem włączono 704 chorych, z czego 353 chorych przyjmowało lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i 351 chorych – deksametazon.

W badaniu MM-010 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu MM-009 reguła ITT nie została zachowana w grupie deksametazonu (oceniono 175 zamiast 176 chorych). Do analizy bezpieczeństwa włączono 703 chorych, z czego 353 chorych przyjmowało

lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i 350 chorych przyjmowało deksametazon.

W badaniach klinicznych MM-009 i MM-010 założono przeprowadzenie jednej etapowej analizy efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych (ang. *interim analysis*) w oparciu o kryteria O'Briena i Fleminga, która została zakończona w momencie wystąpienia progresji choroby u 111 pacjentów oraz gdy potwierdzono wyższą skuteczność lenalidomidu w porównaniu do placebo (badanie *superiority*). Po potwierdzeniu wyższej skuteczności LD w porównaniu do D badania zostały „odsłepione”.

Mediana okresu obserwacji w analizach etapowych wyniosła 17,6 miesiąca w badaniu MM-009 oraz 16,4 miesiąca w badaniu MM-010.

Przegląd dodatkowych publikacji związanych z badaniami MM-009 i MM-010 wykazał, że dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem dostępne są wyniki badań dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa o przedłużonym okresie obserwacji. W dostępnych publikacjach z badań MM-009 i MM-010 wyniki przedstawiono łącznie po 17,5-miesięcznym (TTP, PFS, TTR, DOR, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia) oraz 48-miesięcznym (OS i zgony) okresie obserwacji. Należy podkreślić, że wyniki badań MM-009 i MM-010 po 48-miesięcznym okresie obserwacji dotyczą obserwacji prowadzonych po „odsłepieniu” badań.

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
MM-009	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe, <i>cross-over</i> *	48 ośrodków (44 z USA i 4 z Kanady)	353**	mediana okresu obserwacji: 17,6 miesiąca***	chorzy w wieku ≥18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • LD, n=177 • PD, n=176 Dawkowanie#: <ul style="list-style-type: none"> • L: 25 mg doustnie w dniach 1-21 i 7 dni przerwy w każdym 28-dniowym cyklu • D: 40 mg doustnie w dniach 1-4, 9-12, 17-20 przez 4 pierwsze 28-dniowe cykle, następnie 40 mg doustnie w dniach 1-4 w kolejnych 28-dniowych cyklach (cykle ≥5) • P: doustnie w dniach 1-21 w każdym 28-dniowym cyklu • LD, PD podawano do czasu wystąpienia progresji choroby lub ciężkiego działania niepożądanego

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
MM-010	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe, <i>cross-over</i> *	50 ośrodków (41 z Europy, 6 z Australii, 3 z Izraela)	351	mediana okresu obserwacji: 16,4 miesiąca***	chorzy w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • LD, n=176 • PD, n=175 Dawkowanie#: <ul style="list-style-type: none"> • L: 25 mg doustnie w dniach 1-21 i 7 dni przerwy w każdym 28-dniowym cyklu • D: 40 mg doustnie w dniach 1-4, 9-12, 17-20 przez 4 pierwsze 28-dniowe cykle, następnie 40 mg doustnie w dniach 1-4 w kolejnych 28-dniowych cyklach (cykle ≥ 5) • P: doustnie w dniach 1-21 w każdym 28-dniowym cyklu • LD, PD podawano do czasu wystąpienia progresji choroby lub poważnego działania niepożądanego

D – deksametazon; L – lenalidomid; P – placebo.

* prawie połowa chorych (47,6%) z grupy deksametazonu w badaniach MM-009 i MM-010 zmieniła terapię na lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem z powodu progresji choroby lub po „odsłepieniu” badań (po zakończeniu analizy etapowej).

** w analizie bezpieczeństwa w grupie deksametazonu nie zachowano reguły ITT (oceniono 175 zamiast 176 chorych);

*** w niniejszym przeglądzie systematycznym dodatkowo przedstawiono wyniki badań MM-009 i MM-010 łącznie po 17,5-miesięcznym oraz 48-miesięcznym okresie obserwacji (po zakończeniu analiz etapowych, czyli po odsłepieniu badań) na podstawie publikacji Dimopoulos 2009;

w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3 lub 4 stopnia (4 w badaniu MM-010) leczenie wstrzymano i wznowiono po ustąpieniu efektu toksycznego ze zmniejszoną dawką lenalidomidu (15 mg [poziom dawki -1], 10 mg [poziom dawki -2], 5 mg [poziom dawki -3]) i deksametazonu (40 mg/d przez 4 dni co 2 tygodnie [poziom dawki -1] lub 40 mg/d przez 4 dni co 4 tygodnie [poziom dawki -2] lub 20 mg/d przez 4 dni co 4 tygodnie [poziom dawki -3]) według uznania badacza; w przypadku wystąpienia neutropenii 3 lub 4 stopnia bez dodatkowych działań niepożądanych dawkę interwencji modyfikowano wg następującego schematu: poziom dawki -1 (dzienna podskórna iniekcja 5 µg/kg m.c./d podskórnie G-CSF i 25 mg lenalidomidu). Sekwencyjna redukcja dawki lenalidomidu wynosiła 15 mg (poziom dawki -2), 10 mg (poziom dawki -3) i 5 mg (poziom dawki -4) plus 5 µg/kg m.c./d G-CSF według uznania badacza. Profilaktyka przeciwzakrzepowa nie była konieczna i była dobierana indywidualnie do potrzeb pacjenta (51 chorych otrzymało aspirynę, 23 – warfarynę, 43 – heparynę, 16 – połączenie wymienionych leków);

Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.

Badanie	Szczegóły protokołu	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
MM-009	tak	opisane	Celgene	tak/nie*	H: <i>superiority</i> wyższa skuteczność LD niż PD	tak
MM-010	tak	opisane	Celgene	tak	H: <i>superiority</i> wyższa skuteczność LD niż PD	tak

D – deksametazon; L – lenalidomid.

* reguły ITT nie zachowano w analizie bezpieczeństwa w ramieniu deksametazonu (występowanie zdarzeń niepożądanych oceniono u 175 zamiast 176 chorych).

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹³ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do deksametazonu w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia charakteryzowały się [redacted]

Jakość badań MM-009 i MM-010 porównujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i deksametazon oceniono średnio na [redacted]

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
██████████	■	■ ██████████ ██████████ ██████████	■	■	■
██████████	■ ██████████ ██████████	■ ██████████ ██████████ ██████████	■	■	■

* centralny, blokowy sposób randomizacji z wykorzystaniem zintegrowanego systemu odpowiedzi głosowej (*integrated voice-response system*), stratyfikacja ze względu na stężenie β 2-mikroglobulin (<2,5 mg/l lub \geq 2,5 mg/l), przeszczep komórek macierzystych (brak lub \geq 1), uprzednie leczenie szpiczaka (jedna lub \geq 2 terapie); autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji;

** brak opisu metod randomizacji oraz informacji o utajeniu procesu randomizacji; stratyfikacja ze względu na stężenie β 2-mikroglobulin (<2,5 mg/l lub \geq 2,5 mg/l), przeszczep komórek macierzystych (brak lub \geq 1), uprzednie leczenie szpiczaka (1 lub \geq 2 terapie).

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Tabela 10. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
MM-009	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku ≥ 18 lat z progresją szpiczaka mnogiego po zastosowaniu wcześniej co najmniej jednego schematu leczenia • mierzalne parametry choroby (poziom białka M w osoczu $\geq 0,5$ g/dl lub poziom białka Bence-Jonesa w moczu $\geq 0,2$ g/d) • stopień sprawności wg ECOG ≤ 2 • poziom AspAT lub ALAT w osoczu ≤ 3-krotność górnej granicy normy • stężenie bilirubiny w osoczu ≤ 2-krotność górnej granicy normy • poziom kreatyniny w osoczu $< 2,5$ mg/dl ($221 \mu\text{mol/l}$) • absolutna liczba neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$ • liczba płytek krwi $> 75\ 000/\text{mm}^3$ dla pacjentów z mniej niż 50% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym oraz $> 30\ 000/\text{mm}^3$ dla pacjentów $\geq 50\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym • kobiety w wieku rozrodczym ze zgodą na używanie środków antykoncepcyjnych, negatywnym wynikiem testu ciążyowego przed włączeniem do badania oraz zgodą na wykonanie testu ciążyowego co 4 tygodnie w czasie trwania badania oraz 4 tygodnie po ukończeniu badania 	<ul style="list-style-type: none"> • oporność na leczenie deksametazonem (progresja choroby podczas poprzedniej terapii deksametazonem w wysokich dawkach, tj. całkowita dawka miesięczna > 200 mg)
MM-010	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia • mierzalne parametry choroby (poziom białka M w osoczu $\geq 0,5$ g/dl lub poziom białka Bence-Jonesa w moczu $\geq 0,2$ g/d) • stopień sprawności wg ECOG ≤ 2 • poziom AspAT lub ALAT w osoczu ≤ 3-krotność górnej granicy normy 	<ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby podczas wcześniejszej terapii deksametazonem w wysokich dawkach (całkowita dawka miesięczna > 200 mg) • nadwrażliwość lub niekontrolowane skutki uboczne związane z uprzednim stosowaniem talidomidu lub deksametazonu

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none">• stężenie bilirubiny w osoczu ≤ 2-krotność górnej granicy normy• poziom kreatyniny w osoczu $< 2,5$ mg/dl (221 μmol/l)• absolutna liczba neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$• liczba płytek krwi $> 75\ 000/\text{mm}^3$ dla pacjentów z mniej niż 50% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym oraz $> 30\ 000/\text{mm}^3$ dla pacjentów $\geq 50\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym• kobiety w wieku rozrodczym ze zgodą na używanie środków antykoncepcyjnych, negatywnym wynikiem testu ciążowego przed włączeniem do badania oraz zgodą na wykonanie testu ciążowego co 4 tygodnie w czasie trwania badania oraz 4 tygodnie po ukończeniu badania	

ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; ECOG - skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*.

4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji chorych w badaniach pierwotnych.

Populację w badaniach MM-009 oraz MM-010 w większości stanowili mężczyźni (59%) w wieku powyżej 60 lat ze szpiczakiem mnogim stopnia III wg klasyfikacji Durie-Salmona, ze sprawnością stopnia 0 lub 1 wg ECOG, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia. Większość chorych przed włączeniem do badania stosowała ≥ 2 schematy leczenia, w tym najczęściej transplantację komórek macierzystych. Lityczne zmiany kostne występowały u 77,3% chorych w grupie lenalidomidu i 80,0% chorych w grupie placebo. U ok. 71% chorych poziom $\beta 2$ -mikroglobuliny wynosił $\geq 2,5$ mg/l. Czas od rozpoznania szpiczaka mnogiego wynosił średnio 3,1-4,0 lat.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych MM-009 i MM-010.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Wiek w latach, mediana (zakres)	Mężczyźni, n (%)	Stopień zaawansowania szpiczaka mnogiego wg Durie-Salmona, n (%)				Stopień sprawności wg ECOG, n (%)					
				I	II	III	bd	0	1	2	3	bd	
MM-009	177	64 (36-86)	106 (59,9)	6 (3,4)	56 (31,6)	114 (64,4)	1 (0,6)	74 (41,8)	83 (46,9)	14 (7,9)	bd	6 (3,4)	
LD	176	62 (37-85)	104 (59,1)	5 (2,8)	55 (31,2)	116 (65,9)	0 (0,0)	83 (47,2)	80 (45,5)	6 (3,4)	bd	7 (4,0)	
MM-010	176	63 (33-84)	104 (59,1)	11 (6,2)	50 (28,4)	115 (65,3)	bd	78 (44,3)	72 (40,9)	23 (13,1)	0 (0,0)	3 (1,7)	
LD	175	64 (40-82)	103 (58,9)	8 (4,6)	57 (32,6)	110 (62,9)	bd	65 (37,1)	79 (45,1)	27 (15,4)	1 (0,6)	3 (1,7)	
PD													

ECOG - skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Tabela 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych MM-009 i MM-010 cd.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Lityczne zmiany kostne, n (%)	Czas od rozpoznania choroby w latach, mediana (zakres)	Liczba poprzednich terapii, n (%)		Zastosowane wcześniej leczenie, n (%)			Poziom β2-mikroglobuliny, n (%)	
				1	≥2	talidomid	bortezomib	przeszczep	<2,5 mg/l	≥2,5 mg/l
MM-009										
LD	177	bd	3,1 (0,5-14,7)	68 (38,4)	109 (61,6)	74 (41,8)	19 (10,7)	109 (61,6)	52 (29,4)	125 (70,6)
D	176	bd	3,1 (0-19,7)	67 (38,1)	109 (61,9)	80 (45,5)	20 (11,4)	108 (61,4)	51 (29,0)	125 (71,0)
MM-010										
LD	176	136 (77,3)	3,4 (0,4-15,7)	56 (31,8)	120 (68,2)	53 (30,1)	8 (4,5)	97 (55,1)	51 (29,0)	125 (71,0)
D	175	140 (80,0)	4,0 (0,3-26,6)	57 (32,6)	118 (67,4)	67 (38,3)	7 (4,0)	95 (54,3)	48 (27,4)	127 (72,6)

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego przeglądu.

Tabela 13. Zestawienie punktów końcowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
MM-009	<ul style="list-style-type: none">• czas do progresji choroby (TTP)	<ul style="list-style-type: none">• przeżycie bez progresji choroby (PFS)• przeżycie całkowite (OS)• zgony• czas do odpowiedzi na leczenie (TTR)• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)• częstość odpowiedzi na leczenie*• zdarzenia niepożądane (ZN)**
MM-010	<ul style="list-style-type: none">• czas do progresji choroby (TTP)	<ul style="list-style-type: none">• przeżycie bez progresji choroby (PFS)• przeżycie całkowite (OS)• zgony• czas do odpowiedzi na leczenie (TTR)• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)• częstość odpowiedzi na leczenie*• zdarzenia niepożądane (ZN)**

* zgodnie z *European Group for Blood and Marrow Transplantation*; ** zgodnie z *National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria*, wersja 2.

4.2.7 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Przyczyny wykluczenia chorych z badań włączonych do analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Obserwacje w badaniach MM-009 i MM-010 po zakończeniu analizy *interim* były nadal prowadzone, w związku z czym nie podano odsetka chorych, którzy ukończyli badania.

Główną przyczyną przerwania badania był zgon, progresja choroby oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Nie podano przypadków nieprzestrzegania protokołu, utraty z badania lub innych przyczyn skutkujących wykluczeniem z badania.

Częstość występowania zgonów w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oraz deksametazonu w badaniach MM-009 i MM-010 oceniono w rozdziale 5.2.2.1.

Analizę odsetka chorych, którzy przerwali badanie z powodu progresji choroby przedstawiono w rozdziale 5.2.6, natomiast ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz prowadzących do zgonu - w rozdziale 6.2 i 6.2.2.

Tabela 14. Chorzy, którzy nie ukończyli badania.

Badanie, grupa	Randomizowani, n (%)	Zgony po 48 mies. obserwacji, n (%)	Zgony – analiza etapowa, n (%)	Zgony spow. PD– analiza etapowa, n (%)	Zgony spowodowane ZN, n (%)	Progresja choroby, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Chorzy, którzy ukończyli badanie, n (%)
MM-009					*			
LD	177	bd	49 (27,7)	40 (22,6)	3 (1,7)	66 (38,4)	35 (19,8)	bd
PD	176	bd	63 (35,8)	53 (30,1)	1 (0,6)	126 (71,6)	18 (10,2)	bd
MM-010					**			
LD	176	bd	47 (26,7)	30 (17,0)	5 (2,8)	bd	31 (8,8)	bd
PD	175	bd	60 (34,3)	49 (28,0)	6 (3,4)	bd	31 (8,8)	bd
MM-009/010								
LD	353	199 (56,4)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PD	351	219 (62,4)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*).

* w grupie LD: 2 zgony z powodu sepsy i 1 spowodowany udarem mózgu; w grupie PD: 1 zgon spowodowany zapaleniem płuc;

** w grupie LD: 1 zgon spowodowany zatrzymaniem akcji serca, 1 - zatorowością płucną, 1 - leukoencefalopatią, 1 - bakteryjnym zapaleniem płuc, 1 - nagłą śmiercią; w grupie PD: 3 zgony spowodowane wystąpieniem sepsy, 1- niewydolności wątroby, 1 – udaru mózgu, 1 - krwawień z przewodu pokarmowego.

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Skuteczność stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oceniono w oparciu o porównanie bezpośrednie z deksametazonem w monoterapii na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy: MM-009 oraz MM-010.

W niniejszym przeglądzie systematycznym oceniono następujące punkty końcowe:

- czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP);
- przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- zgony;
- czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR);
- czas do wystąpienia całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR);
- odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall survival*, ORR);
- całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*, CR);
- prawie całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *near complete response*, nCR);
- bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*, VGPR);
- częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*, PR);
- stabilizacja choroby (ang. *stable disease*, SD);
- progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD);
- progresja choroby powodująca przerwanie leczenia.

Wyniki dotyczące czasu do progresji choroby (TTP), przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono w postaci mediany czasu/przeżycia oraz parametru względnego HR, natomiast częstości występowania zgonów i odpowiedzi na leczenie w postaci parametru względnego RR i bezwzględnego RD. Ponadto, przedstawiono medianę czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie i całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie w poszczególnych ramionach.

Odpowiedzi na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami *European Group for Blood and Marrow Transplantation*.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane.

W badaniach MM-009 i MM-010 analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*).

Do analizy skuteczności lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem włączono 704 chorych, z czego 353 chorych przyjmowało lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i 351 chorych – deksametazon. Mediana okresu obserwacji wyniosła 17,6 miesiąca w badaniu MM-009 i 16,4 miesiąca w badaniu MM-010.

Przegląd dodatkowych publikacji związanych z badaniami MM-009 i MM-010 wykazał, że dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem dostępne są wyniki badań dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa o przedłużonym okresie obserwacji. W dostępnych publikacjach z badań MM-009 i MM-010 wyniki przedstawiono łącznie po 17,5-miesięcznym (TTP, PFS, TTR, DOR, odpowiedź na leczenie) oraz 48-miesięcznym (OS i zgony) okresie obserwacji. Należy podkreślić, że wyniki badań MM-009 i MM-010 po 48-miesięcznym okresie obserwacji dotyczą obserwacji prowadzonych po „odślepieniu” badań.

Dodatkowo analizy przeprowadzono w następujących subpopulacjach chorych:

- B – chorzy leczeni uprzednio za pomocą 1 schematu leczenia;
- C – chorzy leczeni uprzednio talidomidem;
- D – chorzy nieleczeni uprzednio talidomidem;
- E – chorzy leczeni uprzednio bortezomibem;
- F - chorzy nieleczeni uprzednio bortezomibem;
- G – chorzy, u których wcześniej przeprowadzono transplantację komórek macierzystych (SCT);
- H – chorzy, u których nie przeprowadzono wcześniej transplantacji komórek macierzystych (SCT);
- I – chorzy z poziomem β 2-mikroglobuliny $<2,5$ mg/l;
- J - chorzy z poziomem β 2-mikroglobuliny $\geq 2,5$ mg/l;
- K – chorzy w wieku <65 lat;
- L – chorzy w wieku 65-74 lata;
- M – chorzy w wieku ≥ 75 lat.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności raportowane w badaniach włączonych do analizy. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Wyniki analizowano w ramach dostępnych opublikowanych źródeł danych pierwotnych.



Tabela 15. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: zgony.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgony po 48 mies. obserwacji, n (%)	Zgony łącznie - analiza etapowa, n (%)	Zgony spow. PD - analiza etapowa, n (%)	Zgony (C), n (%)	Zgony (D), n (%)	Zgony lub PD (C), n (%)	Zgony lub PD (D), n (%)
MM-009								
LD	177	bd	49 (27,7)	40 (22,6)	bd	bd	bd	bd
PD	176	bd	63 (35,8)	53 (30,1)	bd	bd	bd	bd
MM-010								
LD	176	bd	47 (26,7)	30 (17,0)	bd	bd	bd	bd
PD	175	bd	60 (34,3)	49 (28,0)	bd	bd	bd	bd
MM-009/010								
LD	353	199 (56,4)	bd	bd	62/127 (48,8)	90/226 (39,8)	79/127 (62,2)	109/226 (48,2)
PD	351	219 (62,4)	bd	bd	79/147 (53,7)	101/204 (49,5)	118/147 (80,3)	164/204 (80,4)

C – subpopulacja chorych leczonych uprzednio talidomidem; D – subpopulacja chorych nieleczonych uprzednio talidomidem; PD – progresja choroby.

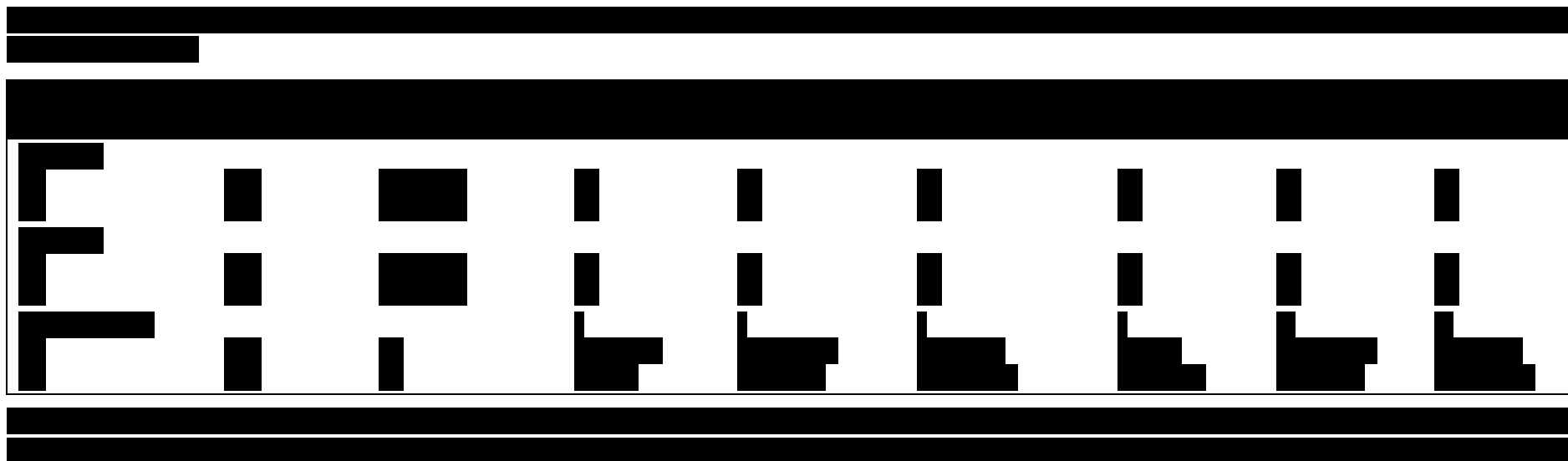


Tabela 17. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia, analiza etapowa.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR, n (%)	CR, n (%)	nCR, n (%)	PR, n (%)	SD, n (%)	PD, n (%)	PD pow. przerw. leczenia, n (%)
MM-009								
LD	177	108 (61,0)	25 (14,1)	18 (10,2)	65 (36,7)	54 (30,5)	5 (2,8)	68 (38,4)
PD	176	35 (19,9)	1 (0,6)	2 (1,1)	32 (18,2)	102 (58,0)	25 (14,2)	126 (71,6)
MM-010								
LD	176	106 (60,2)	28 (15,9)	15 (8,5)	63 (35,8)	53 (30,1)	3 (1,7)	bd
PD	175	42 (24,0)	6 (3,4)	3 (1,7)	33 (18,9)	97 (55,4)	25 (14,3)	bd

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); nCR - prawie całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *near-complete response*); ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*).

Tabela 18. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia, połączone wyniki badań MM-009 i MM-010.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR, n (%)	CR, n (%)	VGPR, n (%)	PR, n (%)
MM-009/010					
LD	353	214 (60,6)	53 (15,0)	61 (17,3)	100 (28,3)
PD	351	77 (21,9)	7 (2,0)	10 (2,8)	60 (17,1)

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); VGPR - bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*).

Tabela 19. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie ogółem, analiza w subpopulacjach chorych.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR (B), n (%)	ORR (C), n (%)	ORR (D), n (%)	ORR (E), n (%)	ORR (F), n (%)
MM-009						
LD	177	44/68 (64,7)	42/74 (56,8)	66/103(64,1)	13/19 (68,4)	95/158 (60,1)
PD	176	15/67 (22,4)	10/80 (12,5)	25/96 (26,0)	2/20 (10,0)	33/156 (21,2)
MM-010						
LD	176	37/56 (66,1)	26/53 (49,1)	80/123 (65,0)	bd	bd
PD	175	17/57 (29,8)	11/67 (16,4)	31/108 (28,7)	bd	bd

ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*), ORR=CR+nCR+PR.

Tabela 20. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie ogółem, analiza w subpopulacjach chorych cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR (G), n (%)	ORR (H), n (%)	ORR (I), n (%)	ORR (J), n (%)	ORR (K), n (%)	ORR (L), n (%)	ORR (M), n (%)
MM-009								
LD	177	72/109 (66,1)	36/68 (52,9)	39/52 (75,0)	69/125 (55,2)	bd	bd	bd
PD	176	21/108 (19,4)	14/68(20,6)	14/51 (27,5)	21/125 (16,8)	bd	bd	bd
MM-010								
LD	176	60/97 (61,9)	46/79 (58,2)	36/51 (70,6)	70/125 (56,0)	bd	bd	bd
PD	175	27/95 (28,4)	15/80 (18,8)	18/48 (37,5)	24/127 (18,9)	bd	bd	bd
MM-009/010								
LD	353	bd	bd	bd	bd	117/192 (60,9)	64/118 (54,2)	30/43 (69,8)
PD	351	bd	bd	bd	bd	43/198 (21,7)	24/114 (21,0)	8/39 (20,5)

ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*); ORR=CR+nCR+PR.

Tabela 21. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie, analiza w subpopulacjach chorych leczonych i nieleczonych uprzednio talidomidem.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	CR (C), n (%)	CR (D), n (%)	VGPR (C), n (%)	VGPR (D), n (%)	PR (C), n (%)	PR (D), n (%)	PD (C), n (%)	PD (D), n (%)
MM-009/10									
LD	353	10/127 (7,9)	43/226 (19,0)	17/127 (13,4)	44/226 (19,5)	41/127 (32,3)	59/226 (26,1)	76/127 (59,8)	98/226 (43,4)
PD	351	2/147 (1,4)	5/204 (2,5)	1/147 (0,7)	9/204 (4,4)	18/147 (12,2)	42/204 (20,6)	117/147 (79,6)	157/204 (77,0)

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); VGPR - bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*); C – subpopulacja chorych leczonych uprzednio talidomidem; D – subpopulacja chorych nieleczonych uprzednio talidomidem.

Tabela 22. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych z odpowiedzią SD lub lepszą, u których nigdy nie obserwowano progresji choroby podczas terapii talidomidem.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR, n (%)	CR, n (%)	VGPR, n (%)	PR, n (%)	PD, n (%)	PD lub zgon, n (%)
MM-009/010							
LD	54	35 (64,8)	6 (11,1)	7 (13,0)	22 (40,7)	31 (57,4)	31 (57,4)
PD	70	12 (17,1)	1 (1,4)	1 (1,4)	10 (14,3)	56 (80,0)	56 (80,0)

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*), ORR=CR+nCR+PR; PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); VGPR - bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*).

Tabela 23. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych z odpowiedzią SD lub lepszą, u których obserwowano progresję choroby podczas terapii talidomidem.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR, n (%)	CR, n (%)	VGPR, n (%)	PR, n (%)	PD, n (%)	PD lub zgon, n (%)
MM-009/010							
LD	31	13 (41,9)	2 (6,5)	4 (12,9)	7 (22,6)	22 (71,0)	23 (74,2)
PD	34	2 (5,9)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	29 (85,3)	30 (88,2)

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*), ORR=CR+nCR+PR; PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); VGPR - bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*).

Tabela 24. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych, u których obserwowano progresję choroby podczas terapii talidomidem i brak odpowiedzi na leczenie talidomidem.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR, n (%)	CR, n (%)	VGPR, n (%)	PR, n (%)	PD, n (%)	PD lub zgon, n (%)
MM-009/010							
LD	20	10 (50,0)	1 (5,0)	4 (20,0)	5 (25,0)	11 (55,0)	12 (60,0)
PD	24	5 (20,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (20,8)	20 (83,3)	20 (83,3)

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*), ORR=CR+nCR+PR; PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); VGPR - bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.2 Populacja chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia

5.2.1 Czas do progresji choroby (TTP)

Analiza etapowa w całkowitej populacji chorych

Mediana **czasu do progresji choroby (TTP)** była istotnie statystycznie dłuższa w grupie LD w porównaniu do grupy PD (11,1-11,3 miesiąca vs 4,7 miesiąca, $p < 0,001$).

Stosowanie LD spowodowało istotną statystycznie **redukcję ryzyka wystąpienia progresji** choroby o [redacted] w porównaniu do PD [redacted]

Tabela 30. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do progresji choroby (TTP), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.

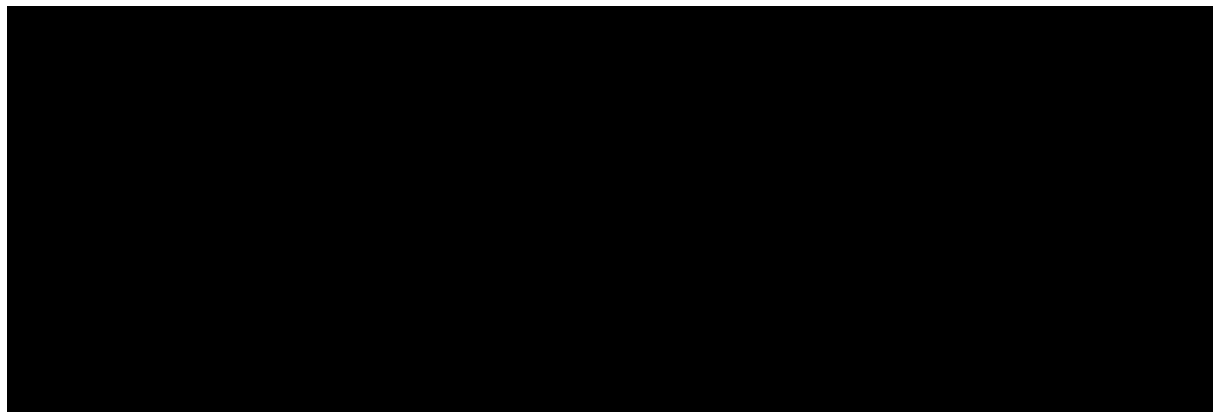
Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	TTP, mediana (mies.)
MM-009		
LD	177	11,1
PD	176	4,7
HR [95% CI]		0,35 [0,27; 0,47]
p		<0,001
MM-010		
LD	176	11,3
PD	175	4,7
HR [95% CI]		[redacted]
p		<0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych (HR=2,85 [95% CI: 2,16; 3,76]).

Tabela 31. Wyniki metaanalizy LD vs PD – czas do progresji choroby (TTP), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.

Badania	Liczba badań	N_i/N_k	HR [95%CI]	p
MM-009/010	2	353/351	[redacted]	[redacted]

Rysunek 4. Ocena skuteczności: LD vs PD. Czas do progresji choroby (TTP), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych (HR).



Analiza etapowa w subpopulacjach chorych leczonych i nieleczonych wcześniej za pomocą 1 schematu leczenia, talidomidu, bortezomibu, transplantacji komórek macierzystych

W przypadku chorych, którzy stosowali uprzednio 1 schemat leczenia w obu grupach nie osiągnięto mediany czasu do progresji choroby (TTP).

W podgrupach chorych leczonych wcześniej talidomidem, nieleczonych talidomidem oraz leczonych bortezomibem mediana czasu do progresji choroby była istotnie statystycznie dłuższa w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: 8,4-8,5 miesiąca vs 4,1-4,6 miesiąca; 13,5 miesiąca vs 4,7 miesiąca; 10,3 miesiąca vs 3,3 miesiąca; $p < 0,001$).

W przypadku chorych, u których uprzednio przeprowadzono transplantację komórek macierzystych mediana czasu do progresji choroby (TTP) była porównywalna w grupie LD i PD (11,3 miesiące vs 11,4 miesiące).

Nie zidentyfikowano danych dotyczących wyników TTP w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio za pomocą bortezomibu lub transplantacji komórek macierzystych w badaniach MM-009 i MM-010.

Brak przedstawienia wartości HR lub innych miar rozproszenia wyników dla analizowanych subpopulacji chorych w badaniach MM-009 i MM-010 uniemożliwiło przeprowadzenie metaanaliz i oszacowanie różnic ryzyka wystąpienia progresji choroby w przypadku stosowania obu terapii.

Tabela 32. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do progresji choroby (TTP), analiza etapowa w subpopulacjach chorych leczonych wcześniej za pomocą 1 schematu leczenia, leczonych i nieleczonych wcześniej za pomocą talidomidu, bortezomibu, transplantacji komórek macierzystych.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	TTP (B), mediana (mies.)	TTP (C), mediana (mies.)	TTP (D), mediana (mies.)	TTP (E), mediana (mies.)	TTP (G), mediana (mies.)
MM-009						
LD	177	nie osiągnięto	8,5	bd	10,3	bd
PD	176	5,1	4,1	bd	3,3	bd
HR [95% CI]		bd	bd	bd	bd	bd
p		na	<0,001	bd	<0,001	bd
MM-010						
LD	176	nie osiągnięto	8,4	13,5	bd	11,3
PD	175	4,7	4,6	4,7	bd	11,4
HR [95% CI]		bd	bd	bd	bd	bd
p		na	<0,001	<0,001	bd	bd

B – chorzy leczeni uprzednio 1 schematem leczenia; C - chorzy leczeni uprzednio talidomidem; D - chorzy nieleczeni uprzednio talidomidem; E –chorzy leczeni uprzednio bortezomibem; G – chorzy, u których przeprowadzono uprzednio transplantację komórek macierzystych.

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: populacja całkowita oraz subpopulacje chorych wcześniej leczonych i nieleczonych talidomidem

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010 wskazują, że mediana czasu do progresji choroby (TTP) w całkowitej populacji chorych oraz subpopulacjach chorych wcześniej leczonych i nieleczonych talidomidem w grupie LD była istotnie statystycznie dłuższa w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: 13,4 miesiąca vs 4,6 miesiąca; 8,4 miesiąca vs 4,6 miesiąca; 13,9 miesiąca vs 4,7 miesiąca; $p < 0,001$).

Brak przedstawienia wartości HR lub innych miar rozproszenia wyników dla analizowanych subpopulacji chorych w badaniach MM-009 i MM-010 uniemożliwiło przeprowadzenie metaanaliz i oszacowanie różnic ryzyka wystąpienia progresji choroby w przypadku stosowania obu terapii.

Tabela 33. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do progresji choroby (TTP), połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: populacja całkowita oraz subpopulacje chorych wcześniej leczonych i nieleczonych talidomidem.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	TTP, mediana (mies.)	TTP (C), mediana [95% CI] (mies.)	TTP (D), mediana [95% CI] (mies.)
MM-009/010			*	**
LD	353	13,4	8,4 [6,7; 11,1]	13,9 [11,1; 18,5]
PD	351	4,6	4,6 [3,7; 4,7]	4,7 [4,7; 5,6]
HR [95% CI]		bd	bd	bd
p		<0,001	<0,001	<0,001

C – chorzy leczeni uprzednio talidomidem, LD=127 chorych, PD=147 chorych; D – chorzy nieleczeni uprzednio talidomidem, LD=226 chorych, PD=204 chorych.

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: subpopulacje chorych leczonych wcześniej talidomidem

W subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem, u których w czasie terapii talidomidem obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i nie obserwowano progresji choroby (PD), obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i progresję choroby (PD), obserwowano brak odpowiedzi na leczenie talidomidem (NR) i progresję choroby (PD), mediana czasu do progresji choroby była istotnie statystycznie dłuższa w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: 9,3 miesiąca vs 4,6 miesiąca, $p < 0,001$; 7,8 miesiąca vs 3,7 miesiąca, $p = 0,002$; 7,2 miesiąca vs 3,7 miesiąca, $p = 0,007$).

Tabela 34. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do progresji choroby (TTP), subpopulacje chorych leczonych wcześniej talidomidem.

Badanie, grupa	≥SD i brak PD (C1), mediana [95% CI] (mies.)	≥SD i PD (C2), mediana [95% CI] (mies.)	NR i PD (C3), mediana [95% CI] (mies.)
MM-009/010			
LD	9,3 [5,6; 18,0]	7,8 [5,6; 12,1]	7,2 [6,0; NE]
PD	4,6 [3,9; 4,7]	3,7 [2,8; 6,5]	3,7 [2,1; 8,4]
HR [95% CI]	bd	bd	bd
p	<0,001	0,002	0,007

NR – brak odpowiedzi na leczenie (ang. *non-response*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); C1: LD=54, D=70; C2: LD=31, D=34; C3: LD=20, D=24.

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: subpopulacje chorych w wieku <65 lat, 65-74 lat, ≥75 lat

W subpopulacjach chorych w wieku <65 lat, 65-74 lat oraz ≥75 lat czas do progresji choroby (TTP) w grupie LD wyniósł odpowiednio 11,3 miesiąca, 13,8 miesiąca, 15,1 miesiąca, natomiast w grupie PD 4,6 miesiąca. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w analizowanych subpopulacjach chorych było istotnie statystycznie mniejsze w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: HR=3,21 [95% CI: 2,43; 4,24], p<0,001; HR=3,25 [95% CI: 2,21; 4,80], p<0,001; HR=4,13 [95% CI: 2,11; 8,10], p<0,001).

Tabela 35. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do progresji choroby (TTP), subpopulacje chorych w wieku <65 lat, 65-74 lat, ≥75 lat.

Badanie, grupa	<65 lat, mediana (mies.)	65-74, mediana (mies.)	≥75, mediana (mies.)
MM-009/010	*	**	***
LD	11,3	13,8	15,1
PD	4,6	4,6	4,6
HR [95% CI]	3,21 [2,43; 4,24]	3,25 [2,21; 4,80]	4,13 [2,11; 8,10]
p	<0,001	<0,001	<0,001

* LD=192 chorych, PD=198 chorych; ** LD=118 chorych, PD=114 chorych; LD=43 chorych, PD=39 chorych.

5.2.1 Przeżycie bez progresji choroby

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: analiza etapowa w całkowitej populacji chorych oraz w subpopulacjach chorych leczonych i nieleczonych wcześniej talidomidem

Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) w całkowitej populacji chorych, subpopulacji chorych leczonych wcześniej talidomidem oraz subpopulacji chorych nieleczonych wcześniej talidomidem w grupie LD była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: 11,1 miesiąca vs 4,6 miesiąca; 8,4 miesiąca vs 4,6 miesiąca; 13,2 miesiąca vs 4,7 miesiąca; p<0,001).

Tabela 36. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: przeżycie bez progresji choroby (PFS), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych oraz w subpopulacjach chorych leczonych i nieleczonych wcześniej talidomidem.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	PFS, mediana [95% CI] (mies.)	PFS (C), mediana [95% CI] (mies.)	PFS (D), mediana [95% CI] (mies.)
MM-009/010				
LD	353	11,1	8,4 [6,5; 10,3]	13,2 [10,2; 15,3]
PD	351	4,6	4,6 [3,7; 4,7]	4,7 [4,6; 5,4]
HR [95% CI]		bd	bd	bd
p		<0,001	<0,001	<0,001

C – chorzy leczeni wcześniej talidomidem, LD=226 i PD=204 chorych; D – chorzy nieleczeni wcześniej talidomidem, LD=127 i PD=147 chorych.

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: subpopulacje chorych leczonych wcześniej talidomidem

W subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem, u których w czasie terapii talidomidem obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i nie obserwowano progresji choroby (PD), obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i progresję choroby (PD), obserwowano brak odpowiedzi na leczenie talidomidem (NR) i progresję choroby (PD), mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) była istotnie statystycznie dłuższa w grupie LD w porównaniu do PD (9,3 miesiąca vs 4,6 miesiąca, $p < 0,001$; 7,8 miesiąca vs 3,7 miesiąca, $p = 0,002$; 7,0 miesiąca vs 3,7 miesiąca, $p = 0,013$).

Tabela 37. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: przeżycie bez progresji choroby (PFS), subpopulacje chorych leczonych wcześniej talidomidem.

Badanie, grupa	≥SD i brak PD (C1), mediana [95% CI] (mies.)	≥SD i PD (C2), mediana [95% CI] (mies.)	NR i PD (C3), mediana [95% CI] (mies.)
MM-009/010	*	**	***
LD	9,3 [5,6; 18,0]	7,8 [5,2; 11,1]	7,0 [4,9; 16,9]
PD	4,6 [3,9; 4,7]	3,7 [2,8; 6,5]	3,7 [2,1; 8,4]
HR [95% CI]	bd	bd	bd
p	<0,001	0,002	0,013

NR – brak odpowiedzi na leczenie (ang. *non-response*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); C1: LD=54, D=70; C2: LD=31, D=34; C3: LD=20, D=24.

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: subpopulacje chorych w wieku <65 lat, 65-74 lat, ≥75 lat

W subpopulacjach chorych w wieku <65 lat, 65-74 lat oraz ≥75 lat mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) w grupie LD wyniosła odpowiednio 11,1 miesiąca, 9,4 miesiąca, 14,1 miesiąca, natomiast w grupie PD 4,6 miesiąca, 4,6 miesiąca, 3,8 miesiąca. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w analizowanych subpopulacjach chorych było istotnie statystycznie mniejsze w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: HR=2,82 [95% CI: 2,16; 3,67], $p < 0,001$; HR=2,67 [95% CI: 1,87; 3,81], $p < 0,001$; HR=3,91 [95% CI: 2,08; 7,34], $p < 0,001$).

Tabela 38. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: przeżycie bez progresji choroby (PFS), subpopulacje chorych w wieku <65 lat, 65-74 lat, ≥75 lat.

Badanie, grupa	<65 lat, mediana (mies.)	65-74, mediana (mies.)	≥75, mediana (mies.)
MM-009/010	*	**	***
LD	11,1	9,4	14,1
PD	4,6	4,6	3,8
HR [95% CI]	2,82 [2,16; 3,67]	2,67 [1,87; 3,81]	3,91 [2,08; 7,34]
p	<0,001	<0,001	<0,001

* LD=192 chorych, PD=198 chorych; ** LD=118 chorych, PD=114 chorych; LD=43 chorych, PD=39 chorych.

5.2.2 Przeżycie całkowite

Analiza etapowa w całkowitej populacji chorych

Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem powoduje redukcję ryzyka zgonu o [redacted] w porównaniu do deksametazonu w monoterapii [redacted]

Ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami ($I^2=79\%$) wynik ten należy interpretować ostrożnie. Osobna analiza badań wykazała, że stosowanie LD powoduje 56% (HR=0,44 [95% CI: 0,30; 0,65], $p<0,001$) redukcję ryzyka zgonu w porównaniu do PD na podstawie badania MM-009 i 34% (HR=0,66 [95% CI: 0,45; 0,96], $p=0,03$) redukcję ryzyka zgonu na podstawie badania MM-010.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie LD wyniosła 29,6 miesiąca, natomiast w grupie PD: 20,2-20,6 miesiąca.

Tabela 39. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: przeżycie całkowite (OS), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.

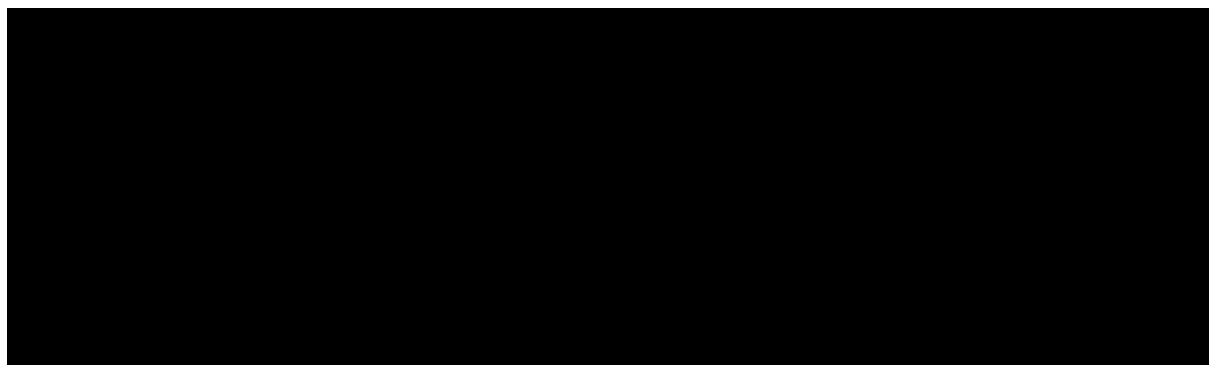
Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	OS, mediana (mies.)
MM-009		
LD	177	29,6
PD	176	20,2
HR (95% CI)		0,44 [0,30; 0,65]
p		<0,001
MM-010		
LD	176	nie osiągnięto
PD	175	20,6
HR		0,66 [0,45; 0,96]
p		0,03

Tabela 40. Wyniki metaanalizy LD vs PD – przeżycie całkowite (OS), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.

Punkt końcowy	Liczba badań	N_i/N_k	HR [95%CI]	p
MM-009	1	177/176	0,44 [0,30; 0,65]	<0,001
MM-010	1	176/175	0,66 [0,45; 0,96]	0,03
Metaanaliza*	2	353/351	[redacted]	[redacted]

* heterogeniczność $I^2=79\%$ pomiędzy badaniami MM-009 i MM-010; wynik w modelu efektów losowych.

Rysunek 5. Ocena skuteczności: LD vs PD. Przeżycie całkowite (HR), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.



Analiza etapowa w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem

Stosowanie LD w grupie chorych leczonych uprzednio talidomidem powoduje redukcję ryzyka zgonu o [redacted] w porównaniu do stosowania deksametazonu w monoterapii [redacted]

Tabela 41. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: przeżycie całkowite (OS), analiza etapowa w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	OS – chorzy leczeni uprzednio talidomidem, mediana (mies.)
MM-009		
LD	177	bd
PD	176	bd
HR (95% CI)		0,56 [0,34; 0,95]
p		0,03
MM-010		
LD	176	bd
PD	175	bd
HR		[redacted]
p		0,04

* obliczono na podstawie dostępnych danych (HR=2,07 [95% CI: 1,02; 4,21]).

Tabela 42. Wyniki metaanalizy LD vs PD – przeżycie całkowite (OS), analiza etapowa w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	HR [95%CI]	p
MM-009/MM-010	2	353/351	[redacted]	[redacted]

Rysunek 6. Ocena skuteczności: LD vs PD. Przeżycie całkowite (HR), analiza etapowa w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem.

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: populacja całkowita oraz subpopulacje chorych leczonych i nieleczonych uprzednio talidomidem

Przeżycie całkowite (OS) po 48-miesięcznym okresie obserwacji było istotnie statystycznie dłuższe w grupie LD w porównaniu do grupy PD w całkowitej populacji chorych oraz w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio talidomidem (38 miesięcy vs 31,6 miesiąca, $p=0,045$ oraz 36,1 miesiąca vs 32,0 miesiące, $p=0,04$), natomiast porównywalne w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem (33,3 miesiąca vs 28,7 miesiąca, $p=0,23$).

Tabela 43. P Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: przeżycie całkowite (OS), połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: populacja całkowita oraz subpopulacje chorych leczonych i nieleczonych uprzednio talidomidem.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	OS, mediana (mies.)	OS (C), mediana (mies.)	OS (D), mediana (mies.)
MM-009/010				
LD	353	38,0	33,3 [25,8; NE]	36,1 [32,8; NE]
PD	351	31,6	28,7 [20,6; 36,8]	32,0 [26,4; NE]
HR [95% CI]		bd	bd	bd
p		0,045	0,23	0,04

C – chorzy leczeni uprzednio talidomidem, LD=127 chorych, PD=147 chorych; D – chorzy nieleczeni uprzednio talidomidem, LD=226 chorych, PD=204 chorych.

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: subpopulacje chorych w wieku <65 lat, 65-74 lat, ≥75 lat

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacjach chorych w wieku <65 lat, 65-74 lat oraz ≥75 lat była porównywalna w obu grupach i wyniosła w grupie LD odpowiednio 43,9 miesiąca, 33,3 miesiąca, 34,3 miesiąca, natomiast w grupie PD - odpowiednio 36,2 miesiąca, 23,3 miesiąca oraz 19,5 miesiąca.

Tabela 44. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: subpopulacje chorych w wieku <65 lat, 65-74 lat, ≥75 lat.

Badanie, grupa	<65 lat, mediana (mies.)	65-74, mediana (mies.)	≥75, mediana (mies.)
MM-009/010	*	**	***
LD	43,9	33,3	34,3
PD	36,2	23,3	19,5
HR [95% CI]	1,13 [0,87; 1,47]	1,31 [0,95; 1,82]	1,36 [0,77; 2,37]
p	0,367	0,104	0,287

* LD = 192 chorych, PD = 198 chorych; ** LD = 118 chorych, PD = 114 chorych; LD = 43 chorych, PD = 39 chorych.

5.2.2.1 Zgony

Zgony raportowane w czasie trwania analizy etapowej, zgony spowodowane wystąpieniem progresji choroby raportowane w czasie trwania analizy etapowej oraz zgony w subpopulacji chorych nieleczonych wcześniej talidomidem istotnie statystycznie częściej występowały w grupie PD w porównaniu do LD (odpowiednio:

[redacted]

Również zgony lub progresja choroby raportowane łącznie w subpopulacjach chorych leczonych i nieleczonych uprzednio talidomidem istotnie statystycznie częściej występowały w grupie PD w porównaniu do LD (odpowiednio:

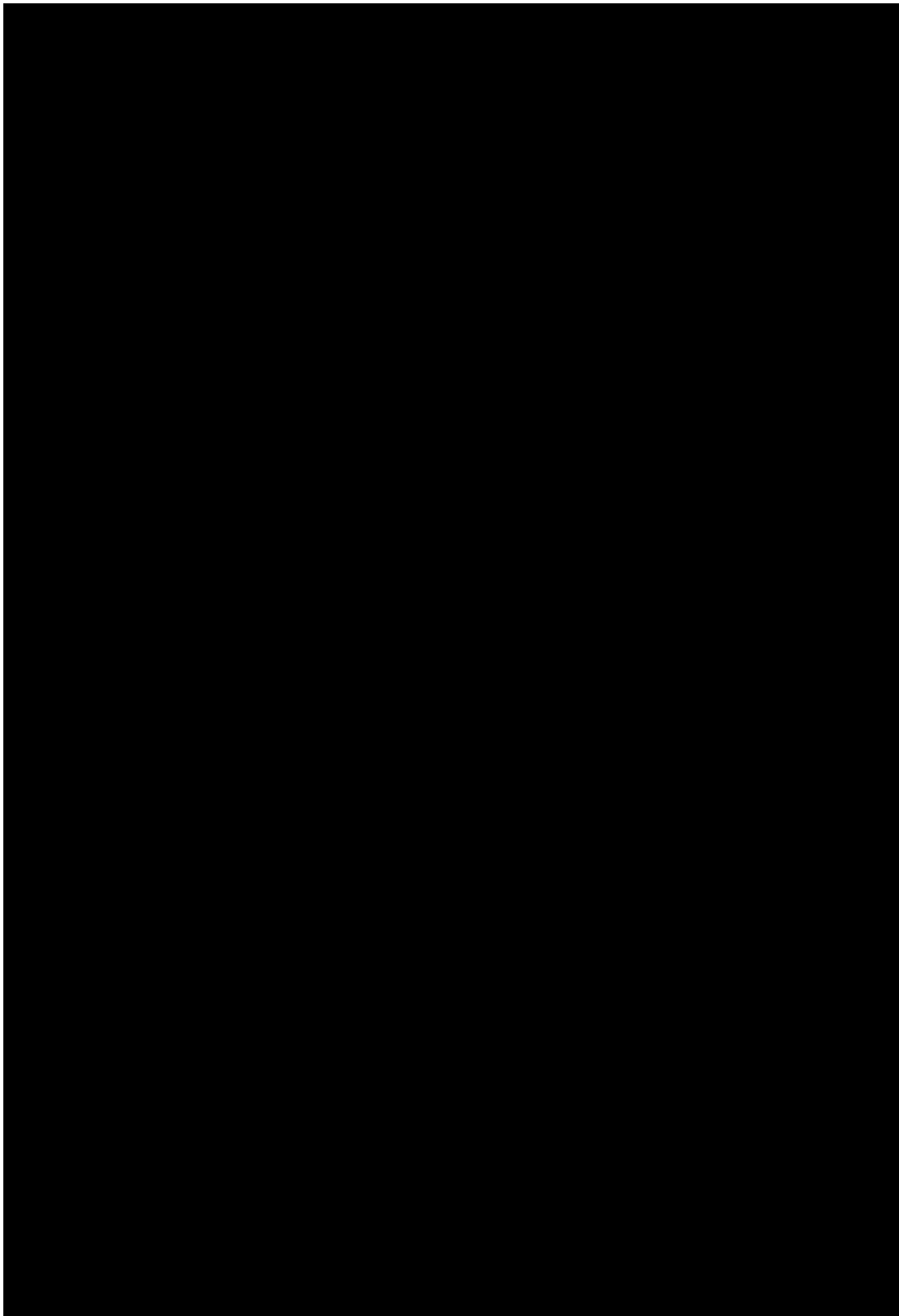
[redacted]

Tabela 45. Wyniki metaanalizy LD vs PD – zgony.

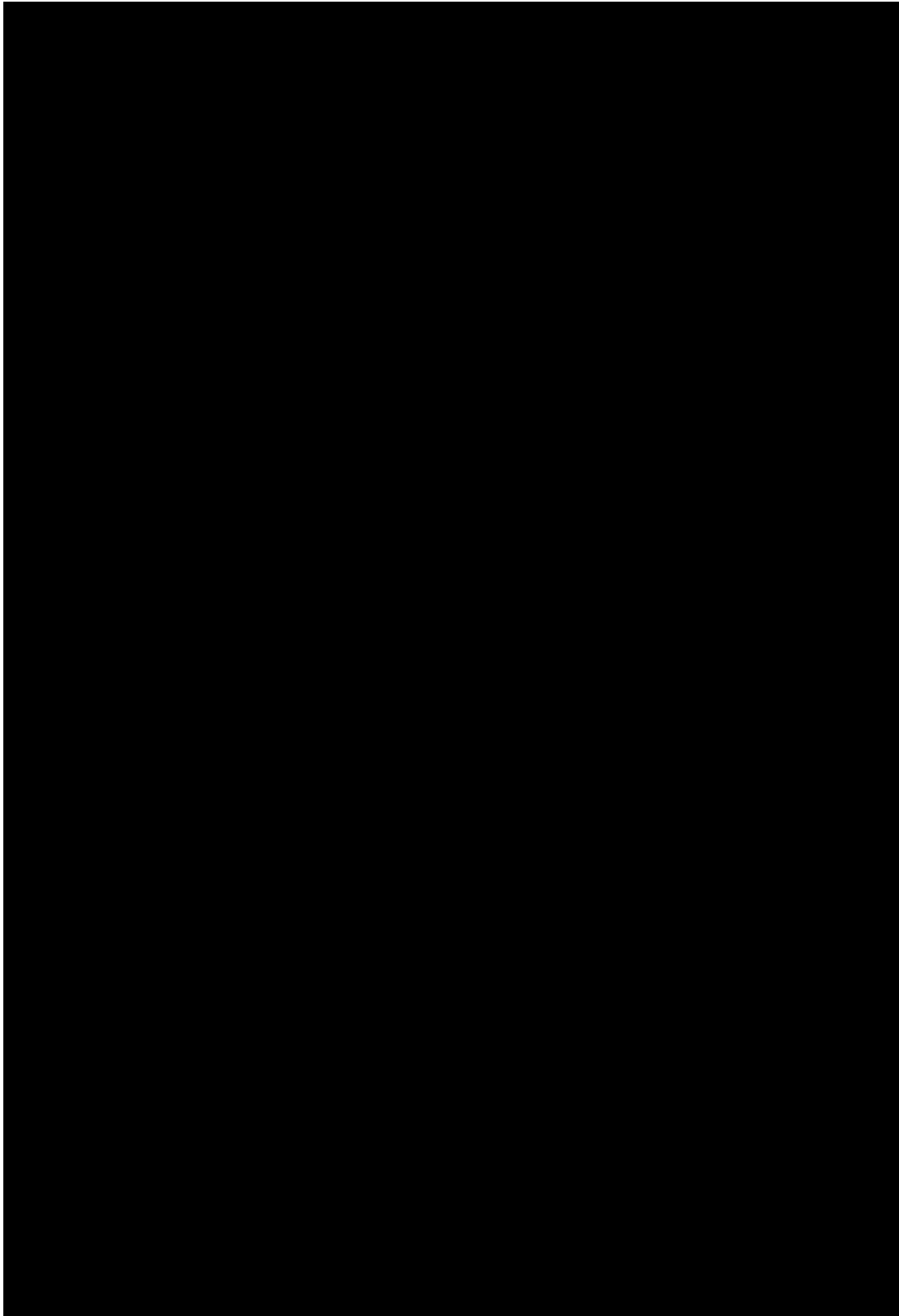
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95% CI]
zgony po 48 mies. obserwacji	2	353/351					
zgony – analiza etapowa	2	353/351					
zgony spow. PD – analiza etapowa	2	353/351					
zgony (C)	2	127/147					
zgony (D)	2	226/204					
zgony lub PD (C)	2	127/147					
zgony lub PD (D)	2	226/204					

C – subpopulacja chorych leczonych uprzednio talidomidem; D – subpopulacja chorych nieleczonych uprzednio talidomidem; PD – progresja choroby.

Rysunek 7. Ocena skuteczności: LD vs PD. Zgony (RR).



Rysunek 8. Ocena skuteczności: LD vs PD. Zgony (RD).



5.2.4 Czas do odpowiedzi na leczenie (TTR)

Analiza etapowa w całkowitej populacji chorych

Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniosła 2,1 miesiąca w grupie LD i 1,6 miesiąca w grupie PD.

Mediana czasu do wystąpienia CR lub nCR w grupie LD wyniosła 5,1 miesiąca, natomiast w grupie PD – 6,9 miesiąca.

Tabela 46. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do odpowiedzi na leczenie (TTR), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	TTR (1. odpowiedź), mediana (mies.)	TTR (CR lub nCR), mediana (mies.)
MM-009		*	
LD	177	bd	bd
PD	176	bd	bd
MM-010			
LD	176	2,1	5,1
PD	175	1,6	6,9

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); nCR - prawie całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *near-complete response*).

* wartości porównywalne w obu grupach.

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: całkowita populacja chorych

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010 wykazały, że mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie w grupie LD wyniosła 1,9 miesiąca, natomiast w grupie PD – 2 miesiące.

Tabela 47. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR) na podstawie połączonych wyników badań MM-009 i MM-010.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	TTR, mediana (mies.)
MM-009/010		
LD	353	1,9
PD	351	2,0

5.2.5 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Analiza etapowa w całkowitej populacji chorych

Mediana **czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)** była istotnie statystycznie dłuższa w grupie LD w porównaniu do PD (15,8 vs 5,1 miesiąca, $p < 0,001$ oraz 16,5 vs 7,9 miesiąca, $p = 0,02$).

Tabela 48. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	DOR, mediana (mies.)
MM-009		
LD	177	15,8
PD	176	5,1
p		<0,001
MM-010		
LD	176	16,5
PD	175	7,9
p		0,02

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: całkowita populacja chorych oraz subpopulacje chorych leczonych i nieleczonych uprzednio talidomidem

Mediana **czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)** w badaniach MM-009 i MM-010 po 17,5-miesięcznym okresie obserwacji była istotnie statystycznie dłuższa w grupie LD w porównaniu do PD (15,8 miesiąca vs 7,0 miesiąca; $p < 0,001$).

Mediana **czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)** w subpopulacji chorych leczonych i nieleczonych uprzednio talidomidem była istotnie statystycznie dłuższa w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: 13,4 miesiąca vs 5,1 miesiąca; $p = 0,004$ oraz 16,2 miesiąca vs 7,9 miesiąca; $p = 0,003$).

Tabela 49. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: całkowita populacja chorych oraz subpopulacje chorych leczonych i nieleczonych uprzednio talidomidem.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	DOR, mediana (mies.)	DOR (C), mediana [95% CI] (mies.)	DOR (D), mediana [95% CI] (mies.)
MM-009/010				
LD	353	15,8	13,4 [8,5; NE]	16,2 [12,1; NE]
PD	351	7,0	5,1 [3,2; 11,8]	7,9 [5,1; 11,9]
p		<0,001	0,004	0,003

C – chorzy leczeni uprzednio talidomidem, LD=127 chorych, PD=147 chorych; D – chorzy nieleczeni uprzednio talidomidem, LD=226 chorych, PD=204 chorych.

Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: subpopulacje chorych leczonych wcześniej talidomidem

W subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem, u których w czasie terapii talidomidem obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i nie obserwowano progresji choroby (PD) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była istotnie statystycznie dłuższa w grupie LD w porównaniu do PD (13,4 miesiąca vs 3,2 miesiąca, $p = 0,009$), natomiast w subpopulacjach chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i progresję choroby (PD) podczas terapii talidomidem lub brak

odpowiedzi na leczenie talidomidem (NR) i progresję choroby (PD), mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była porównywalna w obu grupach.

Tabela 50. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do progresji choroby (TTP), subpopulacje chorych leczonych wcześniej talidomidem.

Badanie, grupa	≥SD i brak PD (C1), mediana [95% CI] (mies.)	≥SD i PD (C2), mediana [95% CI] (mies.)	NR i PD (C3), mediana [95% CI] (mies.)
MM-009/010			
LD	13,4 [7,0; NE]	8,8 [5,3; NE]	NE [6,0; NE]
PD	3,2 [2,3; NE]	NE [8,6; NE]	11,8 [5,1; 12,5]
p	0,009	0,77	0,22

NE – nie do oceny (ang. *not evaluable*); NR – brak odpowiedzi na leczenie (ang. *non-response*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); C1: LD=54, D=70; C2: LD=31, D=34; C3: LD=20, D=24.

5.2.6 Odpowiedź na leczenie

Analiza etapowa w całkowitej populacji chorych

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR) oraz częściowa odpowiedź na leczenie (PR) istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: [REDACTED])

Stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD) oraz progresja choroby (PD) powodująca przerwanie leczenia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie PD w porównaniu do LD (odpowiednio: [REDACTED])

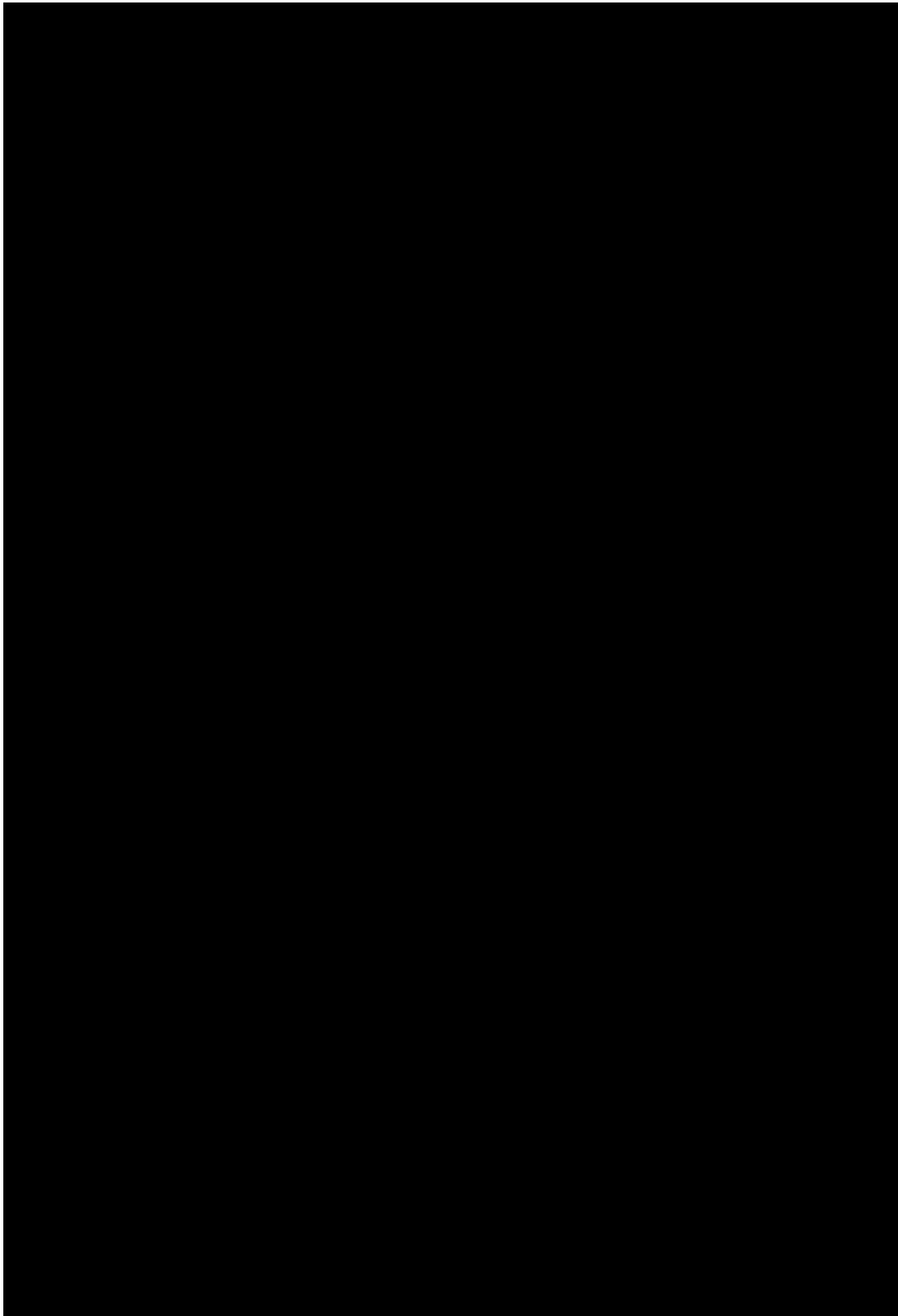
Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – odpowiedź na leczenie, analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95% CI]
ORR	2	353/351					
CR	2	353/351					
nCR	2	353/351					
PR	2	353/351					
SD	2	353/351					
PD	2	353/351					
PD pow. przerw. leczenia	1	177/176					

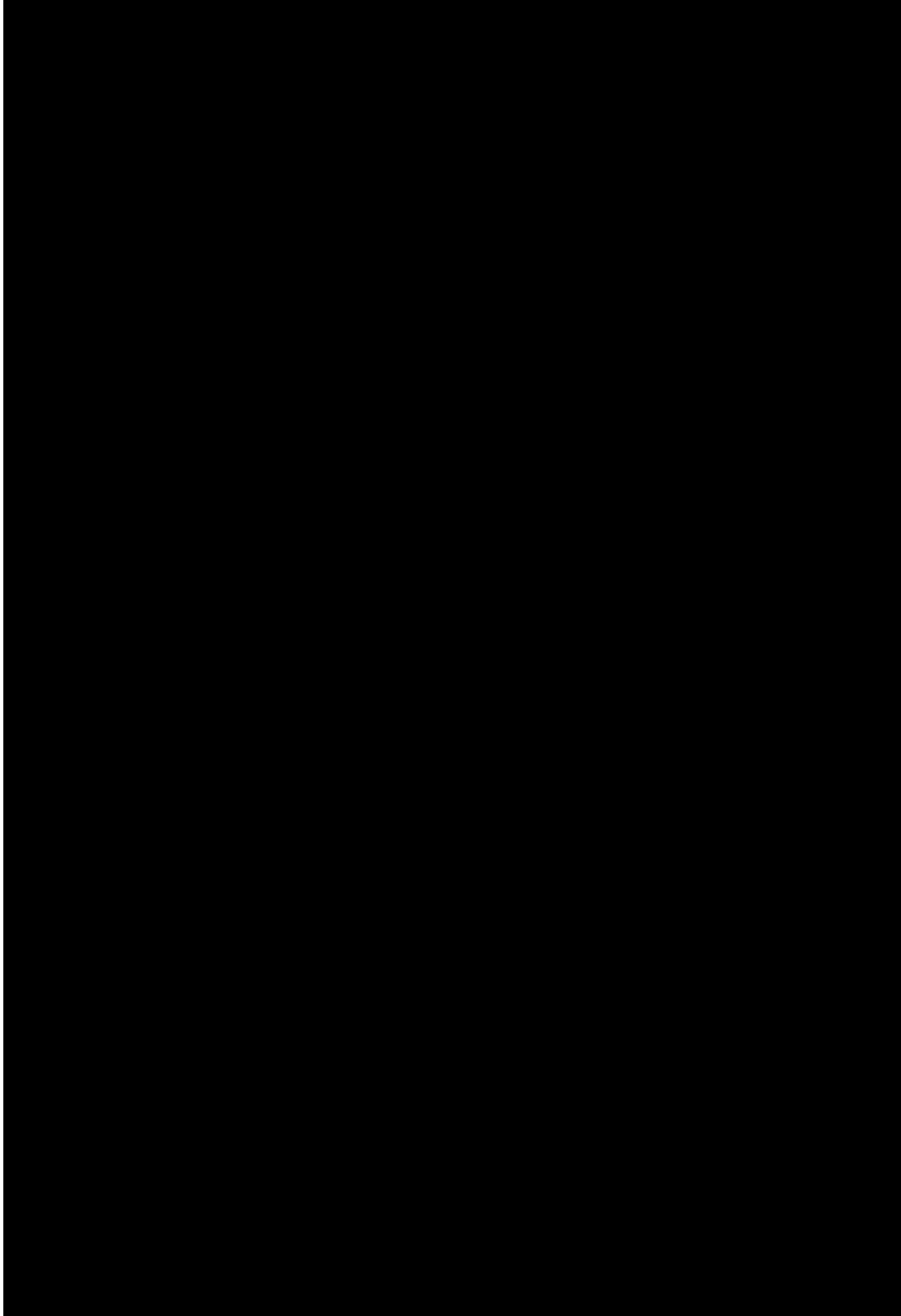
CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); nCR - prawie całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *near-complete response*); ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*).

* wyniki w modelu efektów losowych.

Rysunek 9. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, analiza etapowa w całkowitej populacji chorych (RR).



Rysunek 10. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, analiza etapowa w całkowitej populacji chorych (RD).



Połączone wyniki badań MM-009 i MM-010 po 17,5 miesiącach obserwacji

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR) oraz częściowa odpowiedź na leczenie (PR) istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio:

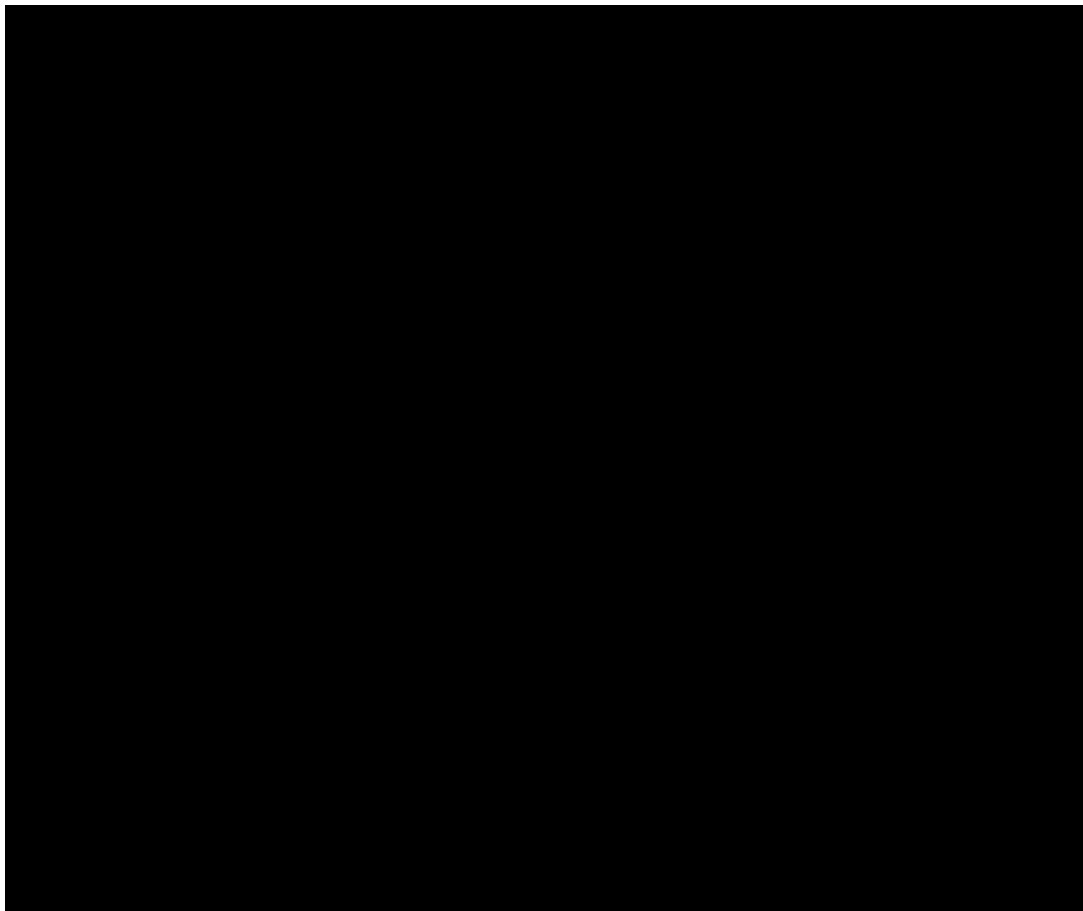
[Redacted text block]

Tabela 52. Wyniki metaanalizy LD vs PD – odpowiedź na leczenie, połączone wyniki badań MM-009 i MM-010 po 17,5 miesiącach obserwacji.

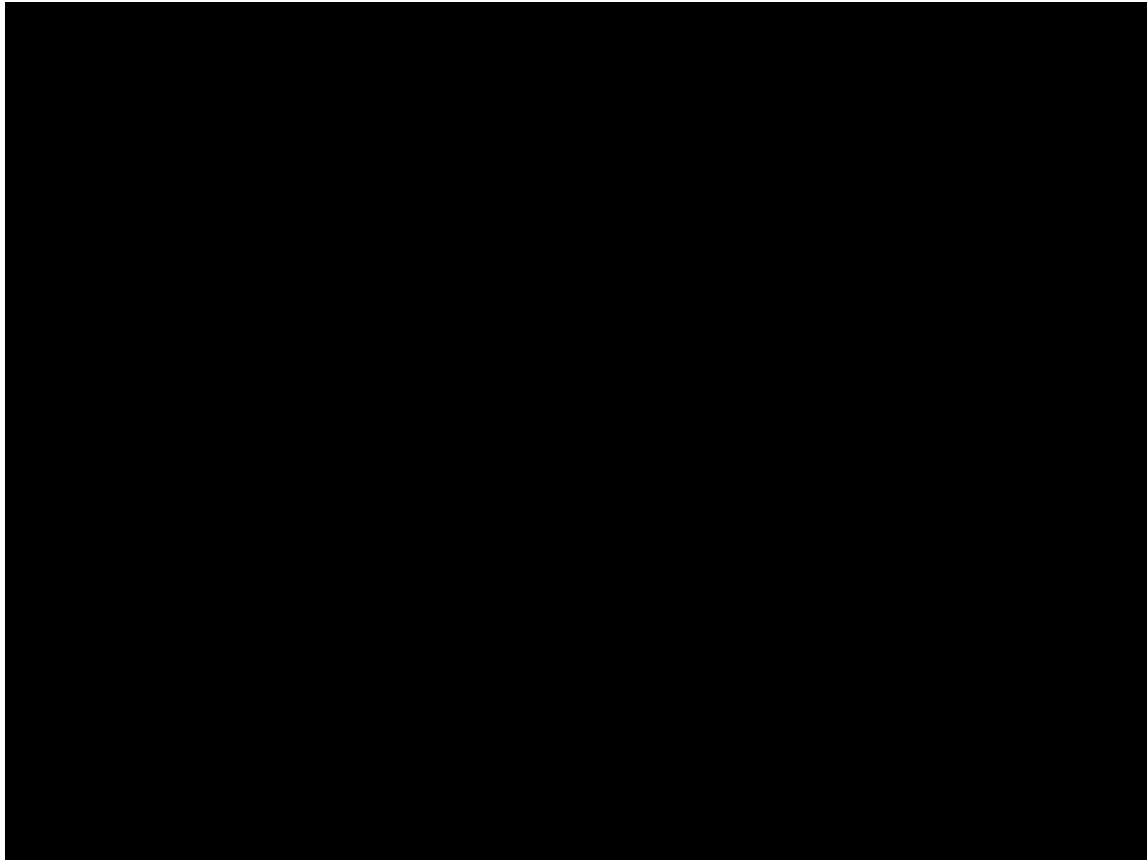
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95% CI]
ORR	2	353/351					
CR	2	353/351					
VGPR	2	353/351					
PR	2	353/351					

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); VGPR - bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*).

Rysunek 11. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, połączone wyniki badań MM-009 i MM-010 po 17,5 miesiącach obserwacji (RR).



Rysunek 12. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, połączone wyniki badań MM-009 i MM-010 po 17,5 miesiącach obserwacji (RD).



Analiza etapowa w subpopulacjach chorych, u których wcześniej stosowano 1 schemat leczenia, leczonych lub nieleczonych uprzednio talidomidem, bortezomibem, za pomocą transplantacji komórek macierzystych, z poziomem β 2-mikroglobuliny $<2,5$ mg/l i $\geq 2,5$ mg/l, w wieku <65 lat, 65-74 lat oraz ≥ 75 lat.

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) w subpopulacjach chorych, u których wcześniej stosowano 1 schemat leczenia, leczonych lub nieleczonych uprzednio talidomidem, bortezomibem, za pomocą transplantacji komórek macierzystych, z poziomem β 2-mikroglobuliny $<2,5$ mg/l i $\geq 2,5$ mg/l, w wieku <65 lat, 65-74 lat oraz ≥ 75 lat istotnie statystycznie częściej występowała w grupie LD w porównaniu do PD (patrz tabela poniżej).

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR), bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR) oraz częściowa odpowiedź na leczenie (PR) z istotnie statystycznie większą częstością występowały w grupie LD niż PD, zarówno w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem, jak i nieleczonych uprzednio talidomidem (patrz tabela poniżej).

Progresja choroby (PD) istotnie statystycznie częściej występowała w grupie PD w porównaniu do LD w subpopulacji chorych leczonych i nieleczonych uprzednio za pomocą talidomidu (patrz tabela poniżej).

Tabela 53. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – odpowiedź na leczenie, analiza etapowa w subpopulacjach chorych, u których wcześniej stosowano 1 schemat leczenia, ≥2 schematy leczenia, leczonych lub nieleczonych uprzednio talidomidem, bortezomibem, za pomocą transplantacji komórek macierzystych, z poziomem β2-mikroglobuliny <2,5 mg/l i ≥2,5 mg/l, w wieku <65 lat, 65-74 lat oraz ≥75 lat.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95% CI]
ORR (B)	2	124/124					
ORR (C)	2	127/147					
ORR (D)	2	226/204					
ORR (E)	2	19/20					
ORR (F)	2	158/156					
ORR (G)	2	206/203					
ORR (H)	2	147/148					
ORR (I)	2	103/99					
ORR (J)	2	250/252					
ORR (K)	2	192/198					
ORR (L)	2	118/114					
ORR (M)	2	43/39					
CR (C)	2	127/147					
CR (D)	2	226/204					
VGPR (C)	2	127/147					
VGPR (D)	2	226/204					
PR (C)	2	127/147					
PR (D)	2	226/204					
PD (C)	2	127/147					

[REDACTED]

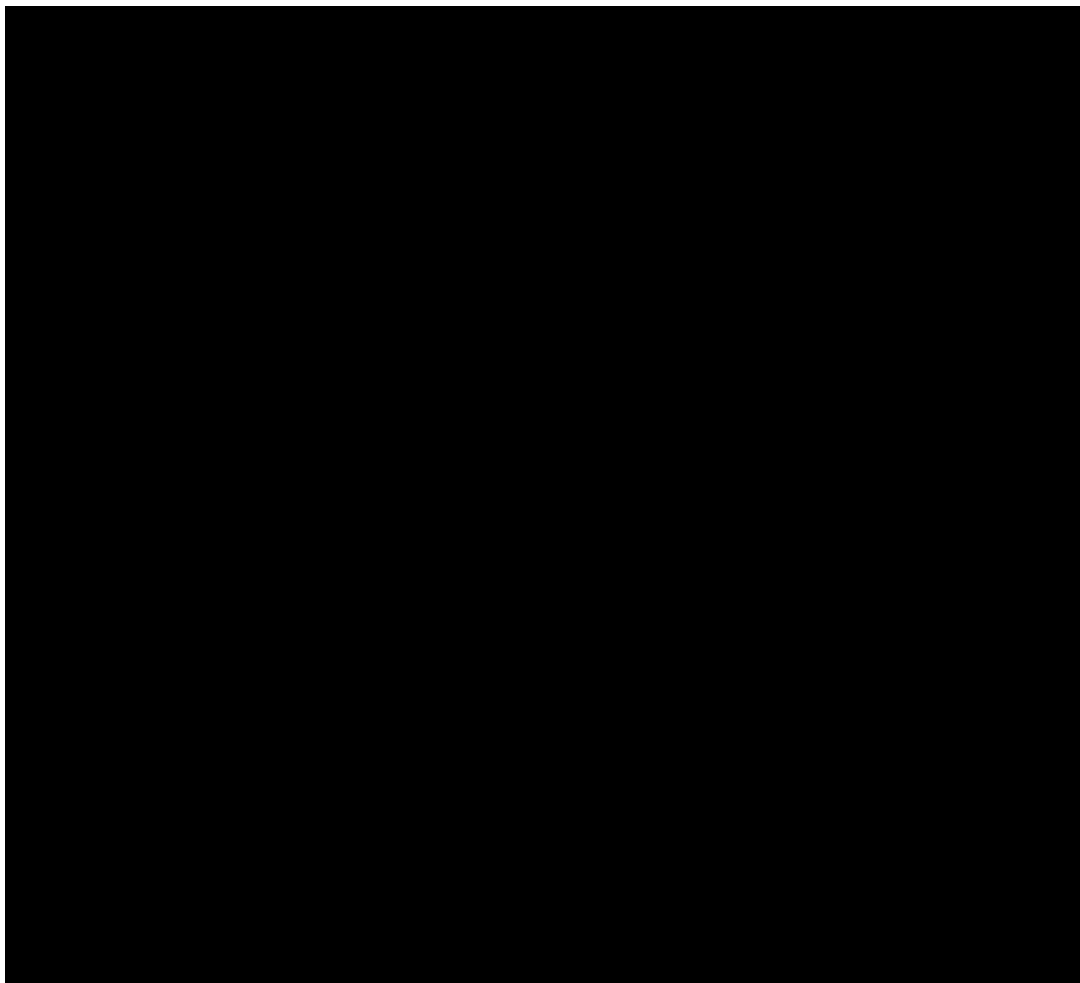
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95% CI]
PD (D)	2	226/204	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); VGPR - bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*).

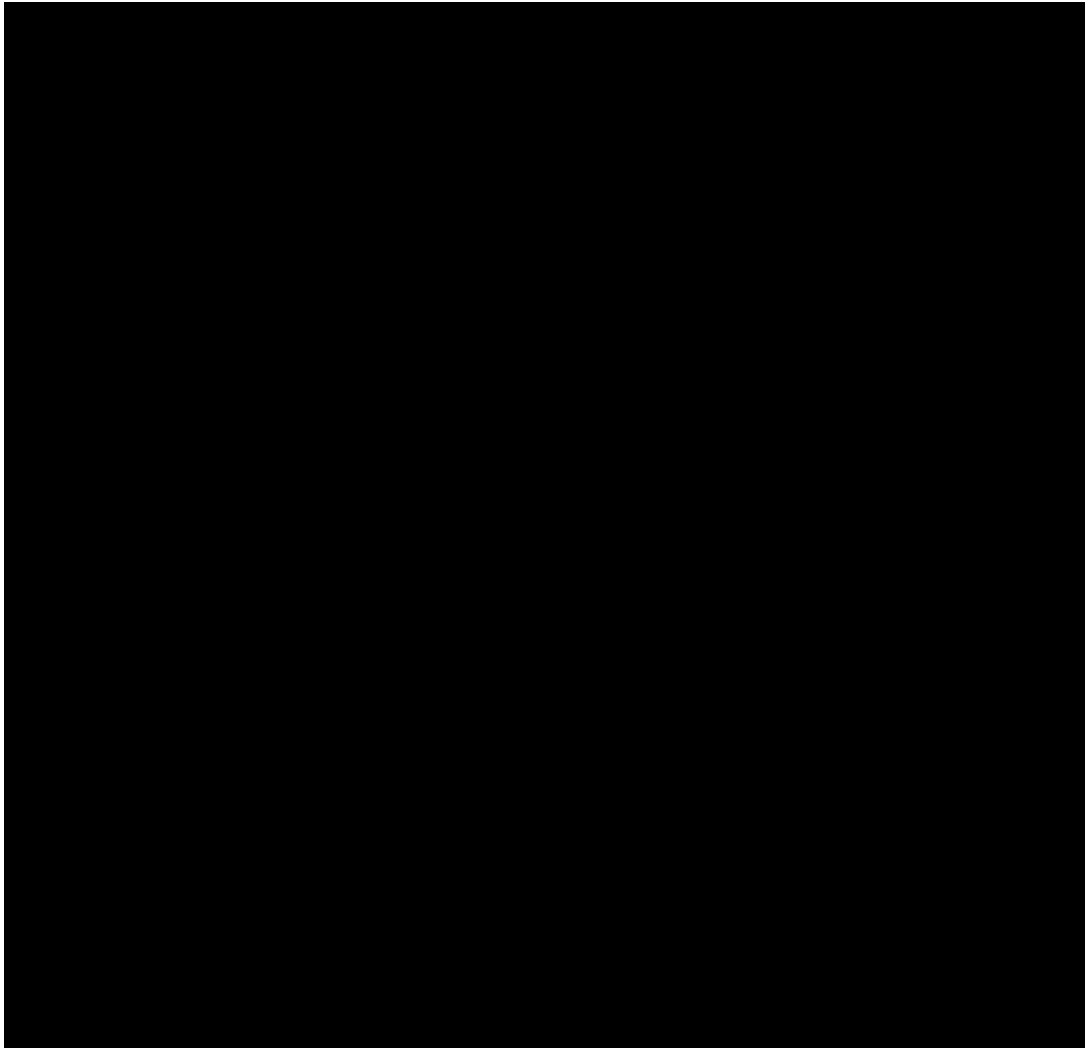
B – chorzy leczeni uprzednio za pomocą 1 schematu leczenia; C – chorzy leczeni uprzednio talidomidem; D – chorzy nieleczeni uprzednio talidomidem; E – chorzy leczeni uprzednio bortezomibem; F - chorzy nieleczeni uprzednio bortezomibem; G – chorzy, u których wcześniej zastosowano transplantację komórek macierzystych (SCT); H – chorzy, u których nie stosowano wcześniej transplantacji komórek macierzystych (SCT); I – chorzy z poziomem β 2-mikroglobuliny <2,5 mg/l; J - chorzy z poziomem β 2-mikroglobuliny \geq 2,5 mg/l; K – chorzy w wieku <65 lat; L – chorzy w wieku 65-74 lata; M – chorzy w wieku \geq 75 lat.

* wyniki w modelu efektów losowych.

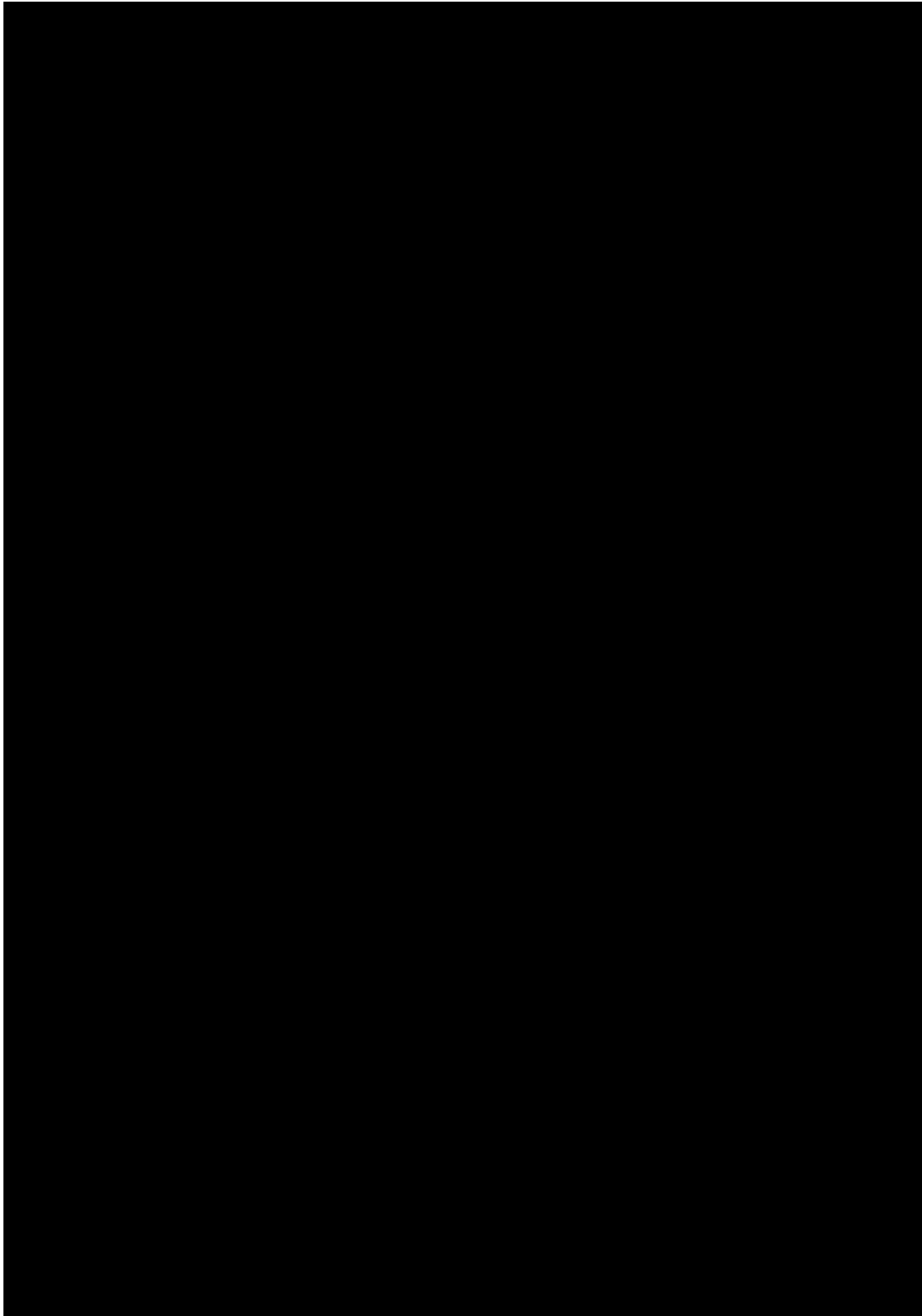
Rysunek 13. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie ogółem, analiza etapowa w subpopulacjach chorych, u których wcześniej stosowano 1 schemat leczenia, leczonych lub nieleczonych uprzednio talidomidem oraz bortezomibem (RR).



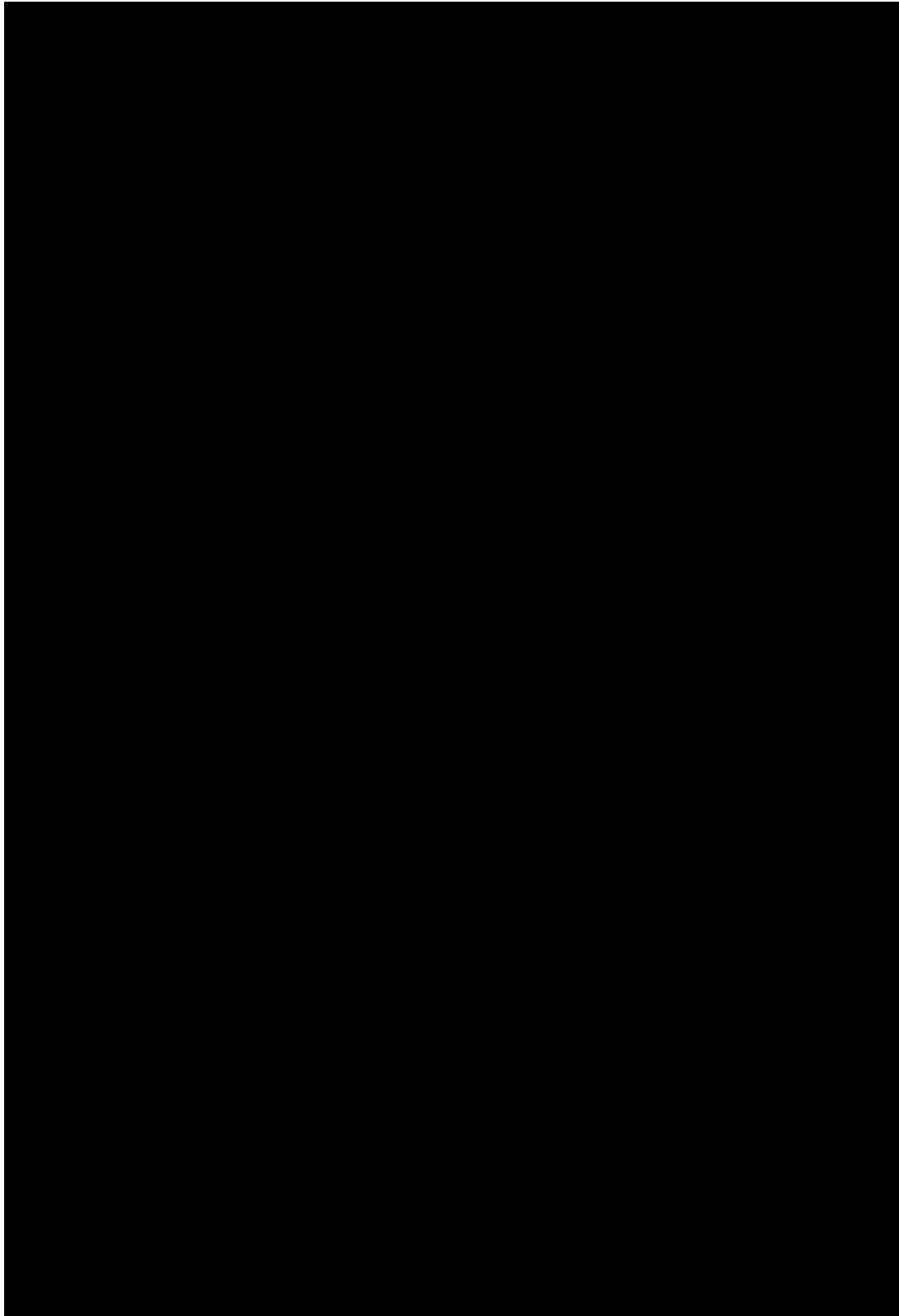
Rysunek 14. Ocena skuteczności: LD vs PD. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie ogółem, analiza etapowa w subpopulacjach chorych, u których wcześniej stosowano 1 schemat leczenia, leczonych lub nieleczonych uprzednio talidomidem oraz bortezomibem (RD).



Rysunek 15. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie ogółem, analiza etapowa w subpopulacjach chorych leczonych lub nieleczonych wcześniej za pomocą transplantacji komórek macierzystych, z poziomem β 2-mikroglobuliny <2,5 mg/l i \geq 2,5 mg/l, w wieku <65 lat, 65-74 lat oraz \geq 75 lat (RR).



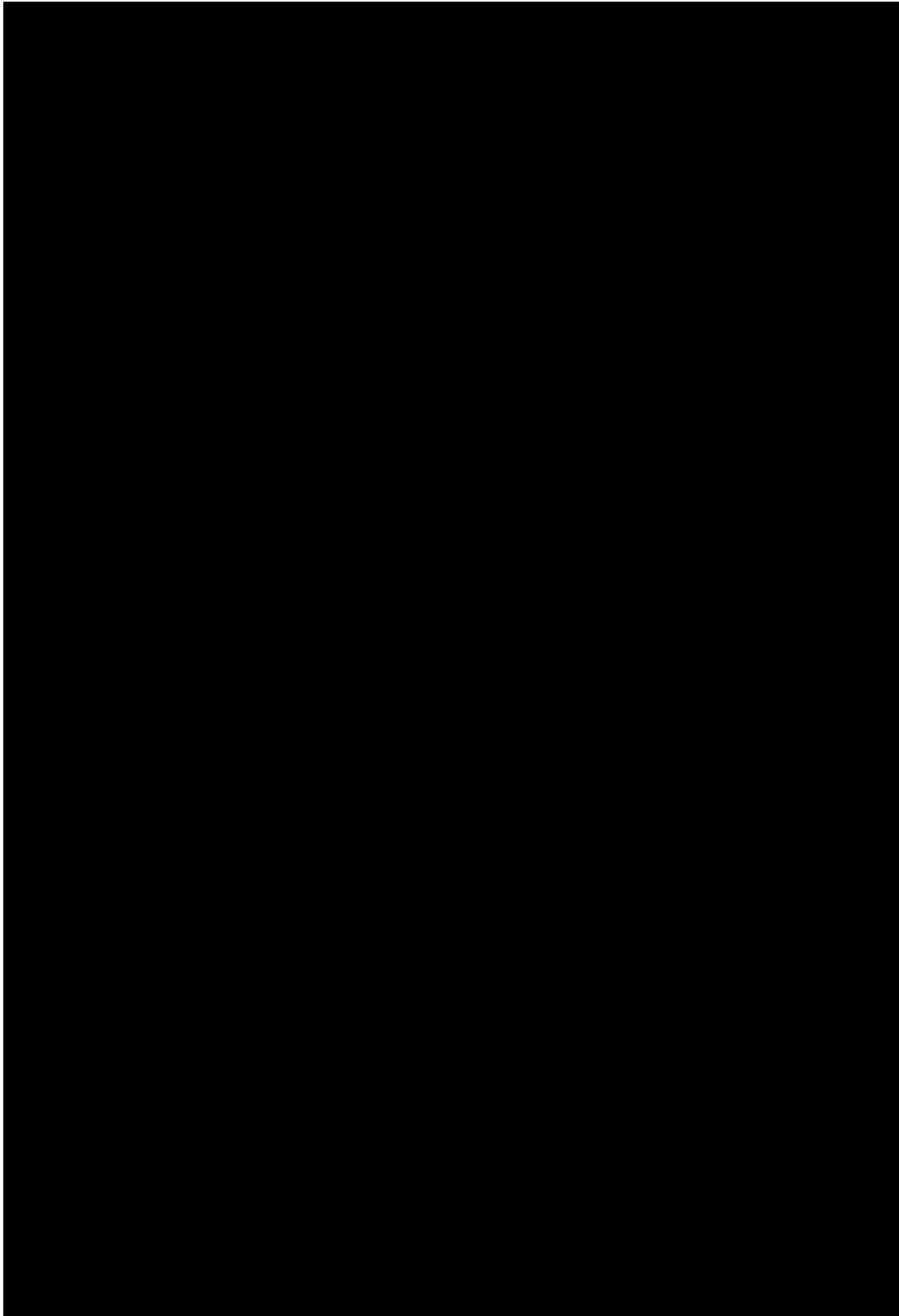
Rysunek 16. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie ogółem, analiza etapowa w subpopulacjach chorych leczonych lub nieleczonych wcześniej za pomocą transplantacji komórek macierzystych, z poziomem $\beta 2$ -mikroglobuliny $<2,5$ mg/l i $\geq 2,5$ mg/l, w wieku <65 lat, 65-74 lat oraz ≥ 75 lat (RD).



Rysunek 17. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, analiza etapowa w subpopulacjach chorych leczonych lub nieleczonych wcześniej za pomocą talidomidu (RR).



Rysunek 18. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, analiza etapowa w subpopulacjach chorych leczonych lub nieleczonych wcześniej za pomocą talidomidu (RD).



Subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i brak progresji choroby podczas terapii talidomidem

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR) oraz częściowa odpowiedź na leczenie (PR) w subpopulacji chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i brak progresji choroby podczas terapii talidomidem, istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio:

[REDACTED]

Progresja choroby oraz progresja choroby lub zgon w subpopulacji chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i brak progresji choroby podczas terapii talidomidem istotnie statystycznie częściej występowały w grupie PD w porównaniu do LD [REDACTED]

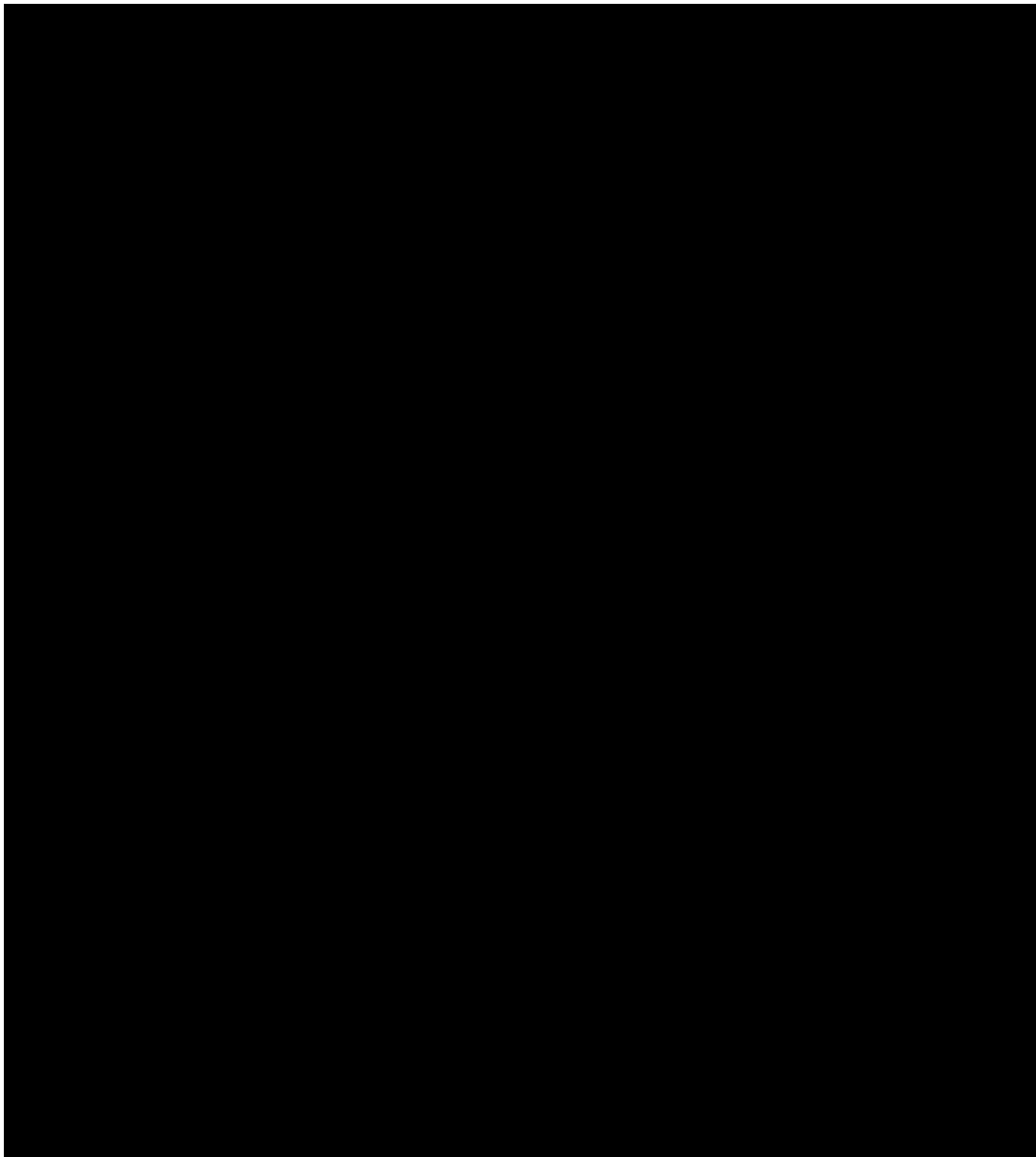
[REDACTED]

Tabela 54. Wyniki metaanalizy LD vs PD – odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i brak progresji choroby podczas terapii talidomidem.

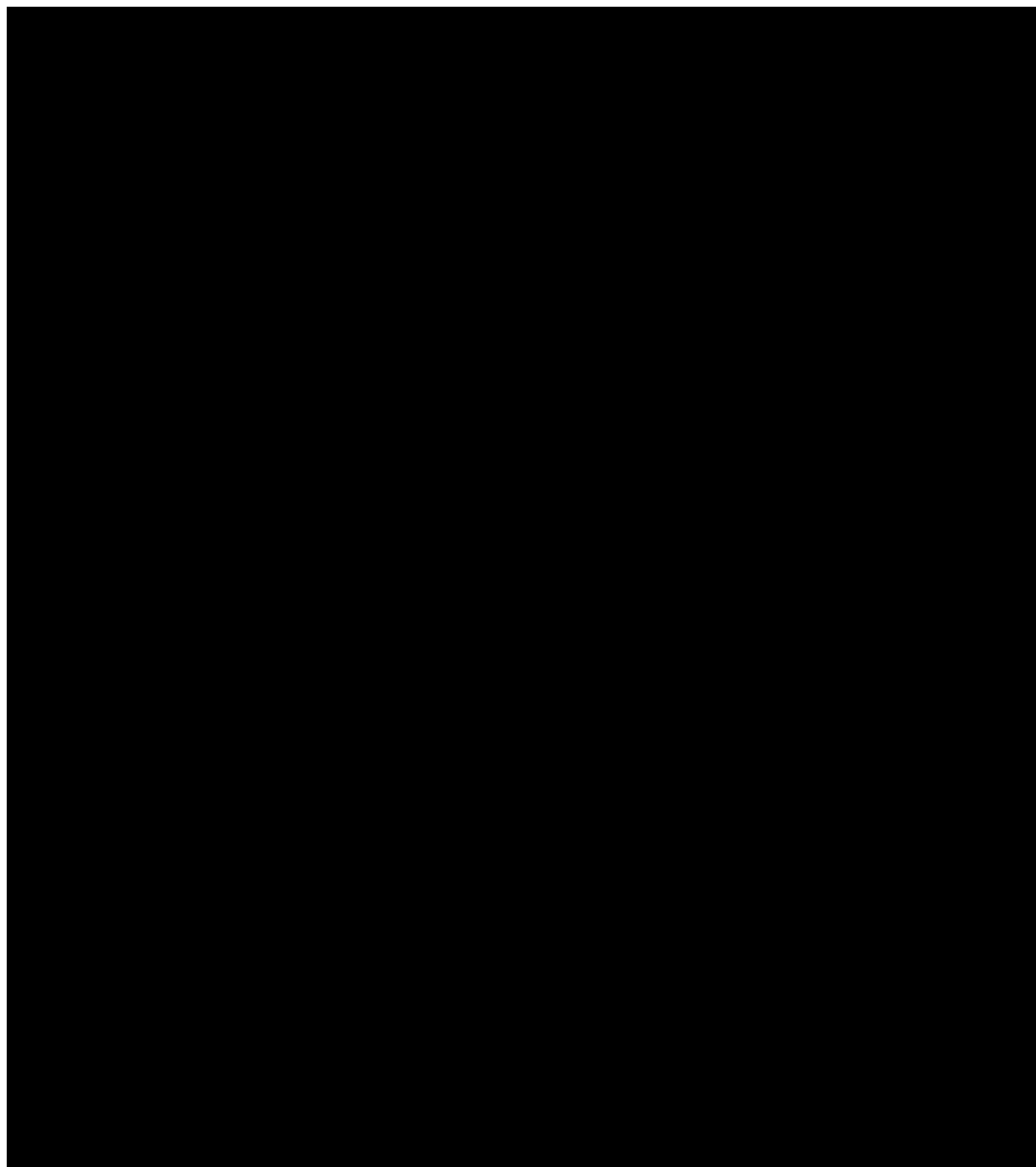
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95% CI]
ORR	2	54/70					
CR	2	54/70					
VGPR	2	54/70					
PR	2	54/70					
PD	2	54/70					
PD lub zgon	2	54/70					

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); VGPR - bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*).

Rysunek 19. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i brak progresji choroby podczas terapii talidomidem (RR).



Rysunek 20. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i brak progresji choroby podczas terapii talidomidem (RD).



Subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i progresję choroby (PD) podczas terapii talidomidem

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) oraz częściowa odpowiedź na leczenie (PR) w subpopulacji chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i progresję choroby podczas terapii talidomidem istotnie statystycznie częściej występowała w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: [redacted])

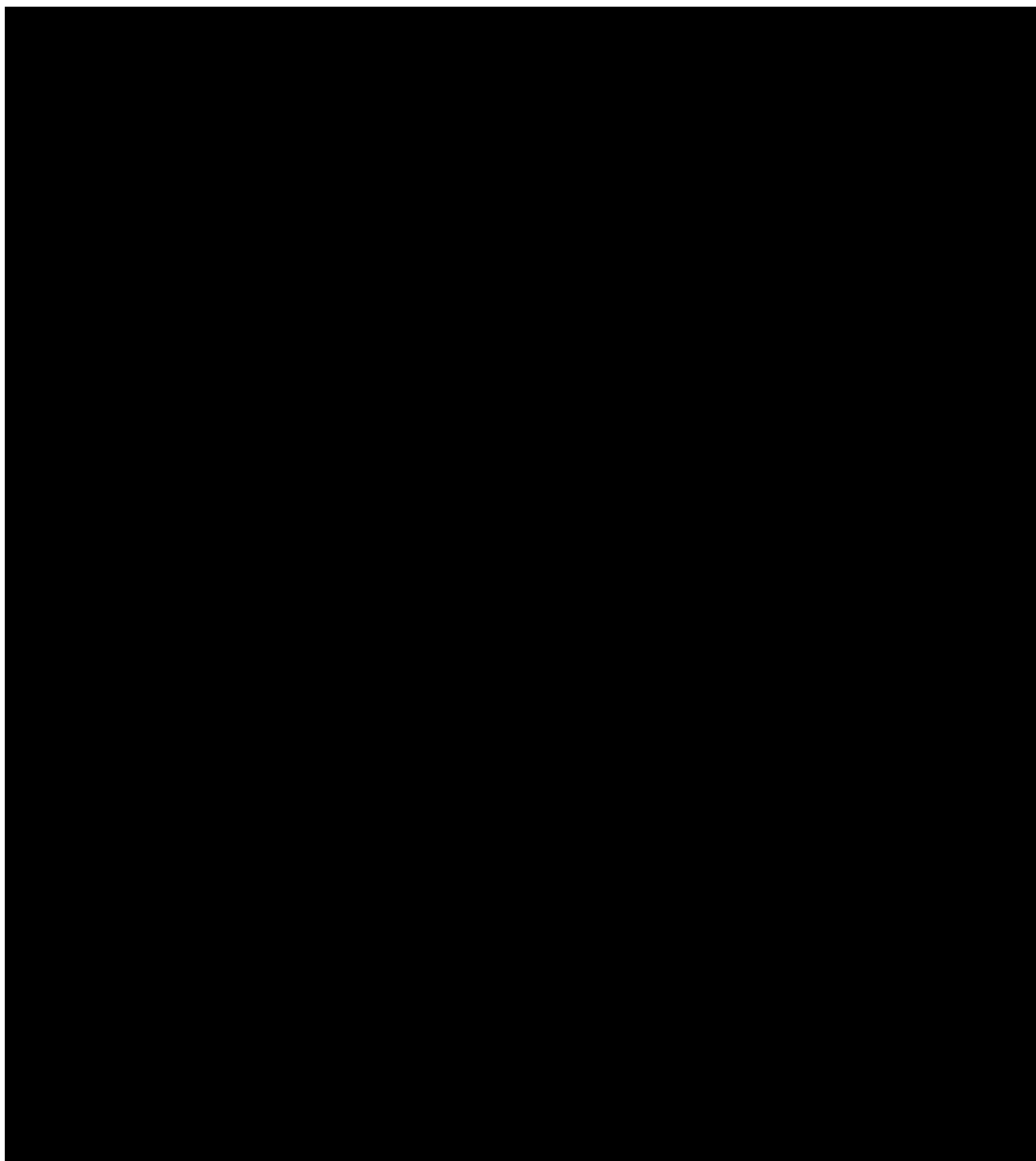
Tabela 55. Wyniki metaanalizy LD vs PD – odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i progresję choroby (PD) podczas terapii talidomidem.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95% CI]
ORR	2	31/34					
CR	2	31/34					
VGPR	2	31/34					
PR	2	31/34					
PD	2	31/34					
PD lub zgon	2	31/34					

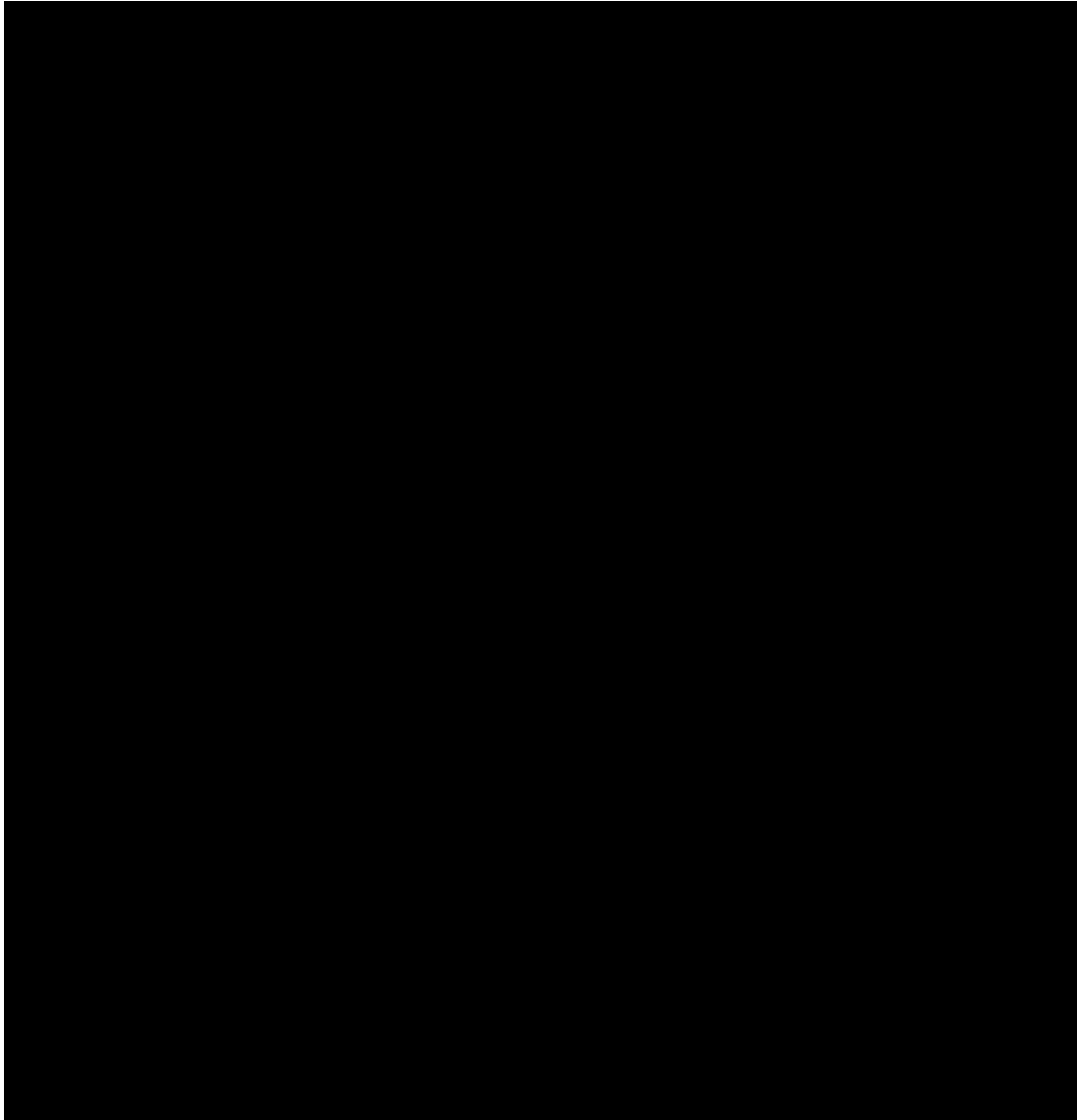
CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); VGPR - bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*).



Rysunek 21. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i progresję choroby (PD) podczas terapii talidomidem (RR).



Rysunek 22. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i progresję choroby (PD) podczas terapii talidomidem (RD).



██████████

Subpopulacja chorych, u których obserwowano brak odpowiedzi na leczenie talidomidem i progresję choroby podczas terapii talidomidem

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) w subpopulacji chorych, u których obserwowano brak odpowiedzi na leczenie talidomidem i progresję choroby podczas terapii talidomidem istotnie statystycznie częściej występowała w grupie LD w porównaniu do PD ██████████

Progresja choroby (PD) w subpopulacji chorych, u których obserwowano brak odpowiedzi na leczenie talidomidem i progresję choroby podczas terapii talidomidem istotnie statystycznie częściej występowała w grupie D w porównaniu do LD ██████████

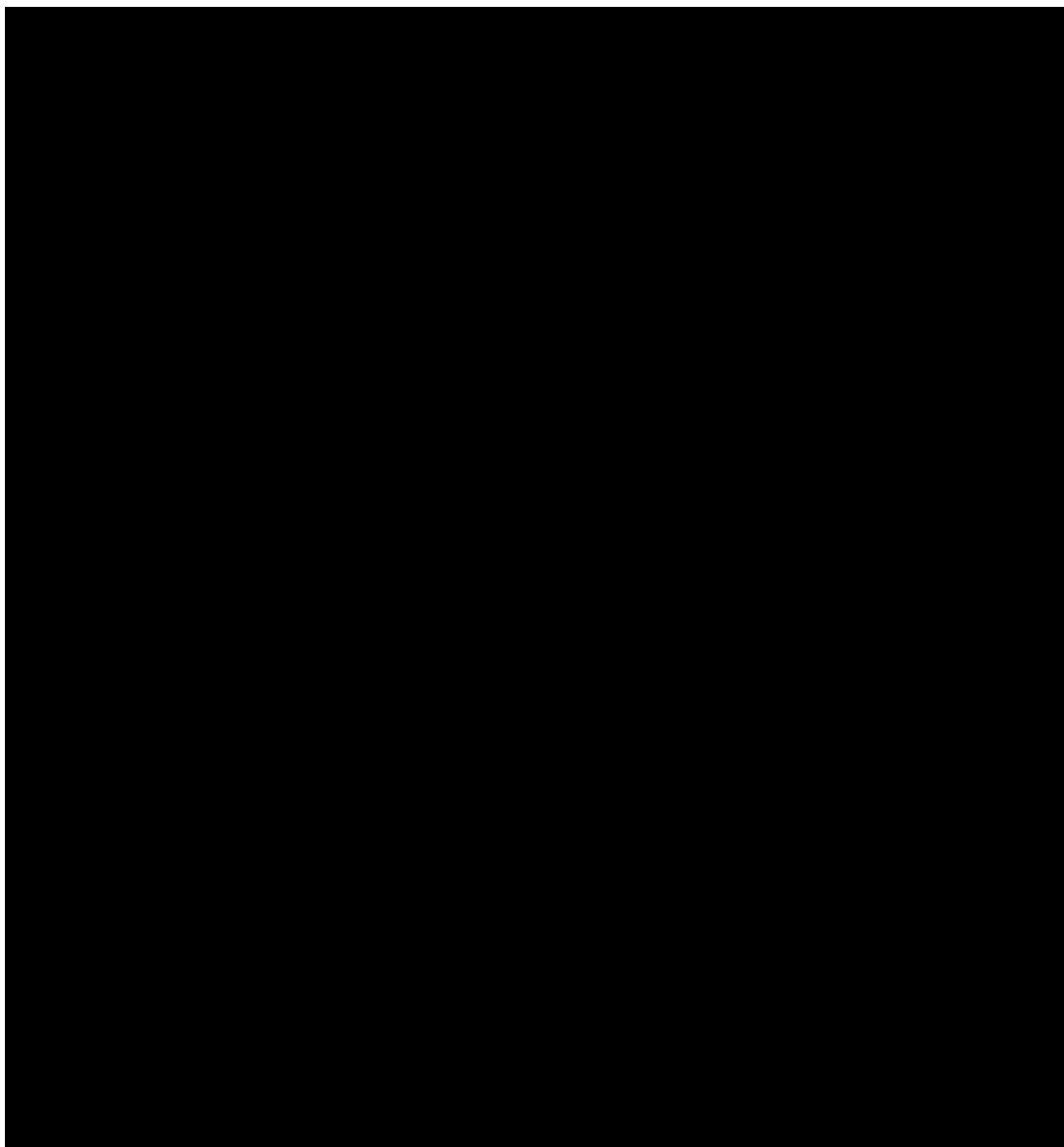
Tabela 56. Wyniki metaanalizy LD vs PD – odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano brak odpowiedzi na leczenie talidomidem i progresję choroby podczas terapii talidomidem.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95% CI]
ORR	2	20/24	██████████	██	██████████	██	██████████
CR	2	20/24	██████████	█	██████████	█	█
VGPR	2	20/24	██████████	█	██████████	██	██████████
PR	2	20/24	██████████	█	██████████	█	█
PD	2	20/24	██████████	██	██████████	██	██████████
PD lub zgon	2	20/24	██████████	█	██████████	██	█

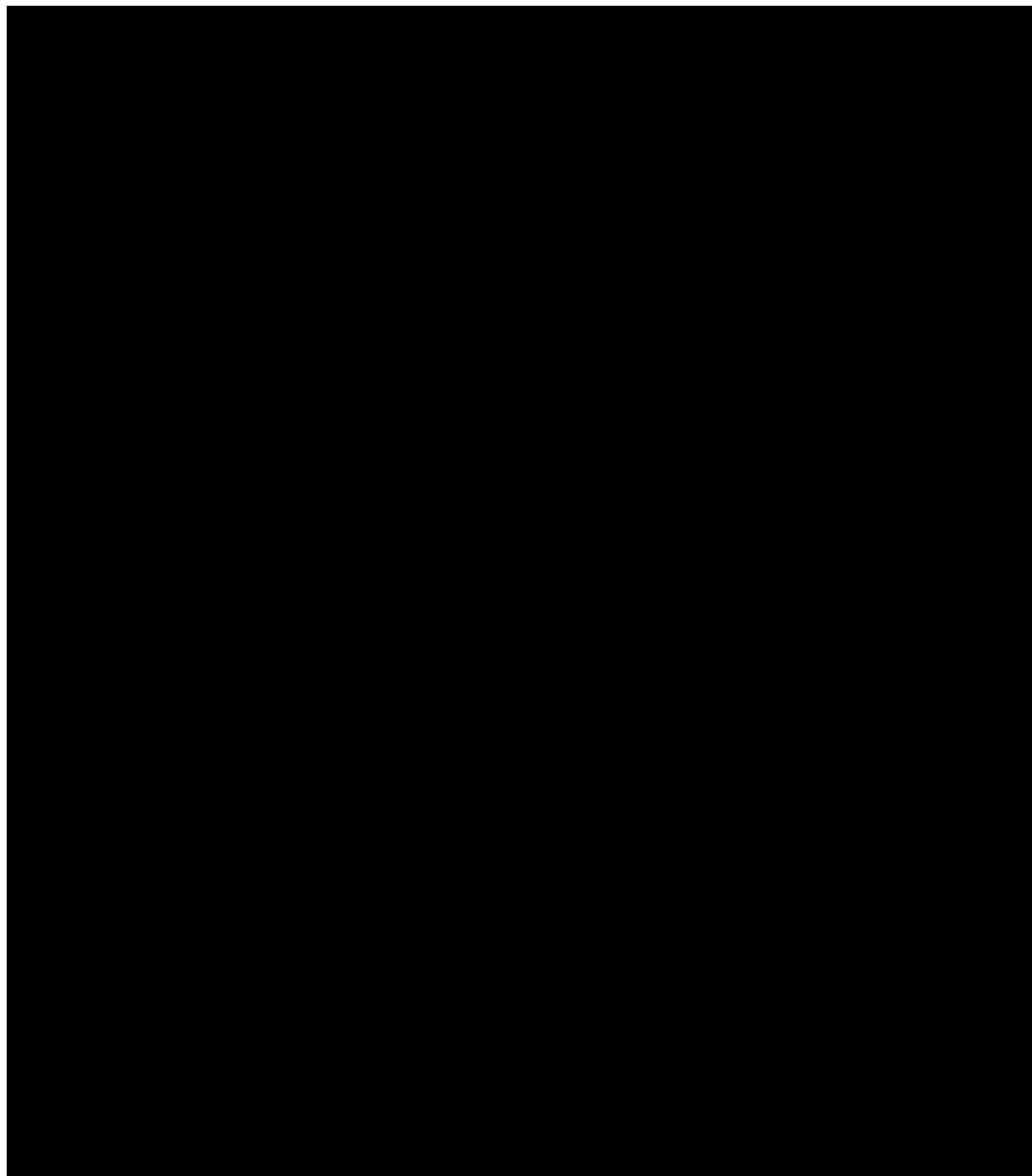
CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); VGPR - bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*).



Rysunek 23. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano brak odpowiedzi na leczenie talidomidem i progresję choroby podczas terapii talidomidem (RR).



Rysunek 24. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano brak odpowiedzi na leczenie talidomidem i progresję choroby podczas terapii talidomidem (RD).



6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia, oceniono w oparciu o porównanie bezpośrednio z deksametazonem na podstawie 2 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹⁷

5 lipca 2012 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) opublikowała informację o zwiększonym ryzyku występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*), zwłaszcza białaczki, zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka Hodgkina, u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid). Podstawą powyższego stwierdzenia były wyniki dodatkowej kompleksowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez FDA. Pierwsze doniesienia o potencjalnym ryzyku występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) i decyzji o przeprowadzeniu dodatkowej analizy bezpieczeństwa przez FDA opublikowano 4 sierpnia 2011 r. Ponadto, w 2008 r. podano, że po wprowadzeniu lenalidomidu na rynek obserwowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevens-Jonsona, toksycznej rozplywanej martwicy naskórka i rumienia wielopostaciowego.¹⁸

W związku z podejrzeniem ryzyka występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP; *European Medicines Agency*, EMA) ponownie przeprowadził ocenę korzyści i ryzyka stosowania lenalidomidu w zatwierdzonym wskazaniu i uznał, że stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny, jednak dokumenty dotyczące lenalidomidu powinny zostać zaktualizowane i uzupełnione o informację o potencjalnym ryzyku wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego podczas stosowania lenalidomidu.¹⁹

Zidentyfikowano 2 komunikaty dotyczące wystąpienia działań niepożądanych po stosowaniu lenalidomidu nadesłane przez firmę Celgene do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa:²⁰

- dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) z dn. 6 kwietnia 2011:
 - zaobserwowano większą częstość występowania, w porównaniu do grupy kontrolnej, drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów,

- którym podawano lenalidomid w badaniach klinicznych prowadzonych w innym, niż zatwierdzonym wskazaniu;
- obecnie nie zaleca się opóźniania, zmiany lub ograniczania stosowania lenalidomidu u pacjentów leczonych zgodnie ze wskazaniem zatwierdzonym przez Komisję Wspólnot Europejskich;
 - stosowanie lenalidomidu we wskazaniach innych niż zatwierdzone wykracza poza zakres obecnej oceny stosunku korzyści do ryzyka; nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach; fachowi pracownicy służby zdrowia powinni dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dla jakiegokolwiek zastosowania poza zatwierdzonym (ang. *off-label use*);
 - trwające obecnie badania z zastosowaniem lenalidomidu, jako badanego produktu leczniczego, poddane są okresowej ocenie bezpieczeństwa; obecny przegląd nie ma wpływu na włączanie/udział uczestników w tych badaniach;
 - zaleca się, aby fachowi pracownicy ochrony zdrowia zwrócili szczególną uwagę na możliwość wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, szczególnie gdy lenalidomid jest stosowany w niezatwierdzonych wskazaniach, oraz o bezzwłoczne zgłaszanie takich zdarzeń zgodnie z wymogami UE i krajowymi;
- dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem produktu Revlimid® (lenalidomid) przy innych czynnikach ryzyka (20 listopada 2012):
 - u pacjentów leczonych jednocześnie lenalidomidem i deksametazonem odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrej niewydolności wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby i mieszanego cytolityczno/cholestatycznego zapalenia wątroby;
 - lenalidomid jest wydalany przez nerki; u pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku w osoczu, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia ciężkich niepożądanych objawów hematologicznych lub ciężkiego uszkodzenia wątroby;
 - mechanizm ciężkiego uszkodzenia wątroby wywoływanego lekami jest nieznany, jednak w niektórych przypadkach przebyte wirusowe zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz leczenie antybiotykami mogą stanowić czynniki ryzyka;
 - należy monitorować czynność wątroby szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby, takimi jak paracetamol.

Doniesienia na temat zwiększonego ryzyka występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*) oraz zaburzeń czynności wątroby u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) uwzględniono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).²¹

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia został dopuszczony do obrotu przez EMA 14 czerwca 2007 roku.¹⁹

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w powyższym wskazaniu został zatwierdzony przez FDA 29 czerwca 2006 r. Dodatkowo lenalidomid w monoterapii posiada dopuszczenie do obrotu wydane przez FDA w leczeniu chorych z zespołem mielodysplastycznym (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) z izolowaną delecją 5q (data zatwierdzenia: 27 grudnia 2005 r.).¹⁸

Bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oceniono w oparciu o porównanie bezpośrednie z deksametazonem na podstawie 2 badań włączonych do analizy: MM-009 oraz MM-010.

W niniejszym przeglądzie systematycznym oceniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- zdarzenia niepożądane 3 stopnia,
- zdarzenia niepożądane 4 stopnia,
- zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia,
- zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości.

Wystąpienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oceniano zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria* (NCI CTC; wersja 2).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w postaci parametru względnego RR i bezwzględnego RD.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane.

W badaniu MM-010 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*), natomiast w badaniu MM-009 reguła ITT nie została zachowana w grupie deksametazonu (oceniono 175 zamiast 176 chorych). Do analizy bezpieczeństwa włączono 703 chorych, z czego 353 chorych przyjmowało lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i 350 chorych przyjmowało deksametazon. Mediana okresu obserwacji wyniosła 17,6 miesiąca w badaniu MM-009 i 16,4 miesiąca w badaniu MM-010.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo analizy

przeprowadzono w następujących subpopulacjach chorych:

- chorzy leczeni uprzednio talidomidem;
- chorzy nieleczeni uprzednio talidomidem;
- chorzy w wieku <65 lat;
- chorzy w wieku 65-74 lat;
- chorzy w wieku ≥75 lat.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa raportowane w badaniach włączonych do analizy.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Wyniki analizowano w ramach dostępnych opublikowanych źródeł danych pierwotnych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 59. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥1 schemat leczenia.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN pow. przerw. leczenia, n (%)	ZN prow. do zgonu, n (%)	≥1 obniżenie dawki lub czasowe przerw. leczenia, n (%)	Obniżenie dawki lub czasowe przerw. leczenia z powodu ZN, n (%)	Obniżenie dawki deksametazonu, n (%)
MM-009						
LD	177	35 (19,8)	3 (1,7)	136 (76,8)	bd	55 (31,1)
PD	175	18 (10,2)*	1 (0,6)*	101 (57,7)	bd	27 (15,4)
MM-010						
LD	176	31 (8,8)	5 (2,8)	bd	134 (76,1)	bd
PD	175	31 (8,8)	6 (3,4)	bd	100 (56,9)	bd

ZN – zdarzenia niepożądane; * w populacji 176 chorych.

Tabela 60. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥1 schemat leczenia.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Udar mózgu, n (%)	Zatrzymani e akcji serca, n (%)	Zator płucny, n (%)	Krwawienie z przewodu pokarmowego, n (%)	Niewydolność wątroby, n (%)	Sepsa, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Leukoencefal opatia, n (%)	Nagła śmierć, n (%)
MM-009										
LD	177	1 (0,6)	bd	bd	bd	bd	2 (1,1)	0 (0,0)	bd	bd
PD	175	0 (0,0)	bd	bd	bd	bd	0 (0,0)	1 (0,6)	bd	bd
MM-010										
LD	176	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)
PD	175	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabela 61. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥1 schemat leczenia.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Neutropenia, n (%)	Anemia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Gorączka neutropeniczna, n (%)	Zakrzepica żył głębokich, n (%)	Zatorowość płucna, n (%)	Zakrzep lub zator, n (%)
MM-009								
LD	177	62 (35,0)	19 (10,7)	24 (13,6)	5 (2,8)	21 (11,9)	1 (0,6)	21 (11,9)
PD	175	6 (3,4)	6 (3,4)	12 (6,9)	0 (0,0)	6 (3,4)	0 (0,0)	5 (2,9)
MM-010								
LD	176	44 (25,0)	14 (8,0)	17 (9,7)	5 (2,8)	6 (3,4)	2 (1,1)	13 (7,4)
PD	175	4 (2,3)	12 (6,9)	7 (4,0)	0 (0,0)	5 (2,9)	1 (0,6)	6 (3,5)

Tabela 62. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥1 schemat leczenia cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Biegunka, n (%)	Zaparcia, n (%)	Nudności, n (%)	Niestrawność, n (%)	Hiperglikemia, n (%)	Hipokalemia, n (%)	Anoreksja, n (%)	Utrata masy ciała, n (%)	Neuropatia obwodowa, n (%)	Parestezje, n (%)
MM-009											
LD	177	6 (3,4)	5 (2,8)	5 (2,8)	1 (0,6)	15 (8,5)	10 (5,6)	1 (0,6)	bd	3 (1,7)	bd
PD	175	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,6)	10 (5,7)	2 (1,1)	3 (1,7)	bd	2 (1,1)	bd
MM-010											
LD	176	5 (2,8)	3 (1,7)	2 (1,1)	bd	bd	bd	bd	3 (1,7)	bd	1 (0,6)
PD	175	4 (2,3)	2 (1,1)	0 (0,0)	bd	bd	bd	bd	1 (0,6)	bd	0 (0,0)

Tabela 63. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥1 schemat leczenia cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Niepokój, n (%)	Bezsenność, n (%)	Zawroty głowy, n (%)	Ból głowy, n (%)	Drżenie, n (%)	Kaszel, n (%)	Zapalenie nosogardzieli, n (%)	Duszność, n (%)	Astenia, n (%)	Zmęczenie, n (%)
MM-009											
LD	177	4 (2,3)	2 (1,1)	6 (3,4)	2 (1,1)	0 (0,0)	bd	1 (0,6)	2 (1,1)	6 (3,4)	11 (6,2)
PD	175	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,1)	bd	0 (0,0)	7 (4,0)	6 (3,4)	11 (6,3)
MM-010											
LD	176	bd	2 (1,1)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,6)	4 (2,3)	11 (6,2)	11 (6,2)
PD	175	bd	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,1)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	10 (5,7)	6 (3,4)

Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥1 schemat leczenia cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Obrzęk obwodowy, n (%)	Gorączka, n (%)	Infekcje łącznie, n (%)	URI, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Wysypka, n (%)	Skurcze mięśni, n (%)	Ból kości, n (%)	Ból pleców, n (%)	Ból stawów, n (%)	Oslabienie mięśni, n (%)
MM-009												
LD	177	4 (2,3)	4 (2,3)	33 (18,6)	2 (1,1)	19 (10,7)	1 (0,6)	2 (1,1)	bd	2 (1,1)	1 (0,6)	7 (4,0)
PD	175	1 (0,6)	6 (3,4)	16 (9,1)	2 (1,1)	10 (5,7)	0 (0,0)	1 (0,6)	bd	3 (1,7)	4 (2,3)	3 (1,7)
MM-010												
LD	176	2 (1,1)	1 (0,6)	15 (8,5)	3 (1,7)	bd	bd	1 (0,6)	5 (2,8)	4 (2,3)	1 (0,6)	13 (7,4)
PD	175	3 (1,7)	6 (3,4)	9 (5,1)	0 (0,0)	bd	bd	0 (0,0)	3 (1,7)	3 (1,7)	3 (1,7)	8 (4,6)

Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 4 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Neutropenia, n (%)	Anemia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Gorączka neutropeniczna, n (%)	Zakrzepica żył głębokich, n (%)	Zatorowość płucna, n (%)	Zakrzep lub zator, n (%)
MM-009								
LD	177	11 (6,2)	4 (2,3)	2 (1,1)	1 (0,6)	0 (0,0)	5 (2,8)	5 (2,8)
PD	175	2 (1,1)	3 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
MM-010								
LD	176	8 (4,5)	1 (0,6)	3 (1,7)	1 (0,6)	1 (0,6)	6 (3,4)	7 (4,0)
PD	175	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,1)

Tabela 66. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 4 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmęczenie, n (%)	Duszność, n (%)	Infekcje łącznie, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Hiperglikemia, n (%)	Hipokaliemia, n (%)
MM-009							
LD	177	0 (0,0)	3 (1,7)	5 (2,8)	3 (1,7)	4 (2,3)	1 (0,6)
PD	175	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,9)	3 (1,7)	5 (2,9)	0 (0,0)
MM-010							
LD	176	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,1)	bd	bd	bd
PD	175	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,1)	bd	bd	bd

Tabela 67. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥1 schemat leczenia.

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Potrzeba antybiotykoterapii, n (%)	Potrzeba terapii przeciwwirusowej, n (%)	Potrzeba terapii przeciwgrzybiczej, n (%)	Zdarzenia zakrzepowe A, n (%)	Zdarzenia zakrzepowe B, n (%)	Zakrzepica żył głębokich niezależnie od stopnia, n (%)	Infekcje niezależnie od stopnia ciężkości, n (%)	Neuropatia obwodowa st. 2, n (%)	Neuropatia obwodowa st. 3, n (%)
MM-009										
LD	177	31/38 (81,6)	3/38 (7,9)	3/38 (7,9)	18/98 (18,4)	8/79 (10,1)	bd	120 (67,8)	bd	bd
PD	175	17/21 (81,0)	1/21 (4,8)	4/21 (19,0)	5/69 (7,2)	1/106 (0,9)	bd	77 (44,0)	bd	bd
MM-010										
LD	176	bd	bd	bd	3/38 (7,9)	17/138 (12,3)	bd	bd	bd	bd
PD	175	bd	bd	bd	3/36 (8,3)	5/139 (3,6)	bd	bd	bd	bd
MM009/10										
LD	353	bd	bd	bd	bd	bd	60 (17,0)	bd	4 (1,4)	5 (1,4)
PD	351	bd	bd	bd	bd	bd	15 (4,2)	bd	6 (1,7)	2 (0,6)

A – w grupie chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe; B – w grupie chorych nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych.

Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia.

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	≥ 1 ZN stopnia ≥ 3 , n (%)	Neutropenia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Anemia, n (%)	Zakrzep lub zator, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Hiperglikemia, n (%)	Hipokaliemia, n (%)	Astenia, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Osłabienie mięśni, n (%)
MM009/10												
LD	353	294 (83,3)	125 (35,4)	46 (13,0)	38 (10,8)	56 (15,9)	32 (9,1)	27 (7,6)	20 (5,7)	17 (4,8)	23 (6,5)	20 (5,7)
PD	351	245 (69,7)	12 (3,4)	22 (6,3)	21 (6,0)	19 (5,4)	19 (5,4)	27 (7,7)	5 (1,4)	18 (5,1)	17 (4,9)	11 (3,1)

Tabela 69. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem.

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Neutropenia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Anemia, n (%)	Gorączka neutropeniczna, n (%)	Zakrzep lub zator, n (%)	Infekcje, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Zab. żołądkowo-jelitowe, n (%)	Neuropatia obwodowa, n (%)	≥ 1 obniżenie dawki LEN lub PLA	≥ 1 obniżenie dawki DEX
MM009/10												
LD	127	52 (40,9)	22 (17,3)	15 (11,8)	2 (1,6)	19 (15,0)	18 (14,2)	5 (3,9)	3 (2,4)	4 (3,1)	49 (38,6)	35 (27,6)
PD	147	3 (2,1)	11 (7,5)	10 (6,9)	0 (0,0)	4 (2,7)	13 (8,9)	9 (6,2)	2 (1,4)	1 (0,7)	11 (7,5)	23 (15,8)

Tabela 70. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio talidomidem.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zakrzep lub zator, n (%)	Neutropenia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Anemia, n (%)	Gorączka neutropeniczna, n (%)	Infekcje, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Zab. żołądkowo-jelitowe, n (%)	Neuropatia obwodowa, n (%)	≥1 obniżenie dawki LEN lub PLA	≥1 obniżenie dawki DEX
MM009/10												
LD	226	22 (9,7)	73 (32,3)	24 (10,6)	23 (10,2)	6 (2,7)	35 (15,5)	18 (8,0)	12 (5,3)	1 (0,4)	80 (35,4)	27 (13,2)
PD	204	9 (4,4)	9 (4,4)	11 (5,4)	11 (5,4)	0 (0,0)	15 (7,4)	8 (3,9)	4 (2,0)	1 (0,5)	27 (13,2)	31 (15,2)

Tabela 71. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku <65 lat.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Neutropenia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Anemia, n (%)	Gorączka neutropeniczna, n (%)	Zakrzepica żył głębokich, n (%)	Zatorowość płucna, n (%)	Neuropatia, n (%)	Neuropatia obwodowa, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Zab. żołądkowo-jelitowe, n (%)	Półpasiec, n (%)
MM009/10												
LD	192	65 (33,9)	17 (8,9)	16 (8,3)	3 (1,6)	13 (6,8)	5 (2,6)	6 (3,1)	2 (1,0)	8 (4,2)	19 (9,9)	4 (2,0)
PD	198	9 (4,6)	13 (6,6)	5 (2,5)	0 (0,0)	2 (1,0)	1 (0,5)	5 (2,5)	1 (0,5)	10 (5,0)	15 (7,6)	0 (0,0)

Tabela 72. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku 65-74 lat.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Neutropenia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Anemia, n (%)	Gorączka neutropeniczna, n (%)	Zakrzepica żył głębokich, n (%)	Zatorowość płucna, n (%)	Neuropatia, n (%)	Neuropatia obwodowa, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Zab. żołądkowo-jelitowe, n (%)	Półpasiec, n (%)
MM009/10												
LD	118	43 (36,4)	21 (17,8)	10 (8,5)	3 (2,5)	10 (8,5)	7 (5,9)	5 (4,2)	1 (0,8)	12 (10,2)	13 (11,0)	0 (0,0)
PD	114	2 (1,8)	7 (6,1)	10 (8,8)	0 (0,0)	8 (7,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	5 (4,4)	10 (8,8)	2 (2,0)

Tabela 73. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku ≥ 75 lat.

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Neutropenia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Anemia, n (%)	Gorączka neutropeniczna, n (%)	Zakrzepica żył głębokich, n (%)	Zatorowość płucna, n (%)	Neuropatia, n (%)	Neuropatia obwodowa, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Zab. żołądkowo-jelitowe, n (%)	Półpasiec, n (%)
MM009/10												
LD	43	13 (30,2)	5 (11,6)	9 (20,9)	2 (4,7)	6 (14,0)	2 (4,7)	3 (7,0)	2 (4,7)	3 (7,0)	6 (14,0)	0 (0,0)
PD	39	1 (2,6)	2 (5,1)	5 (12,8)	0 (0,0)	2 (5,1)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,1)	5 (12,8)	0 (0,0)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted header text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**6.2 Populacja chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano
uprzednio ≥ 1 schemat leczenia**

6.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

**Co najmniej 1 obniżenie dawki leku, obniżenie dawki leku z powodu wystąpienia
zdarzeń niepożądanych oraz obniżenie dawki deksametazonu** występowało istotnie
statystycznie częściej w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio [REDACTED])

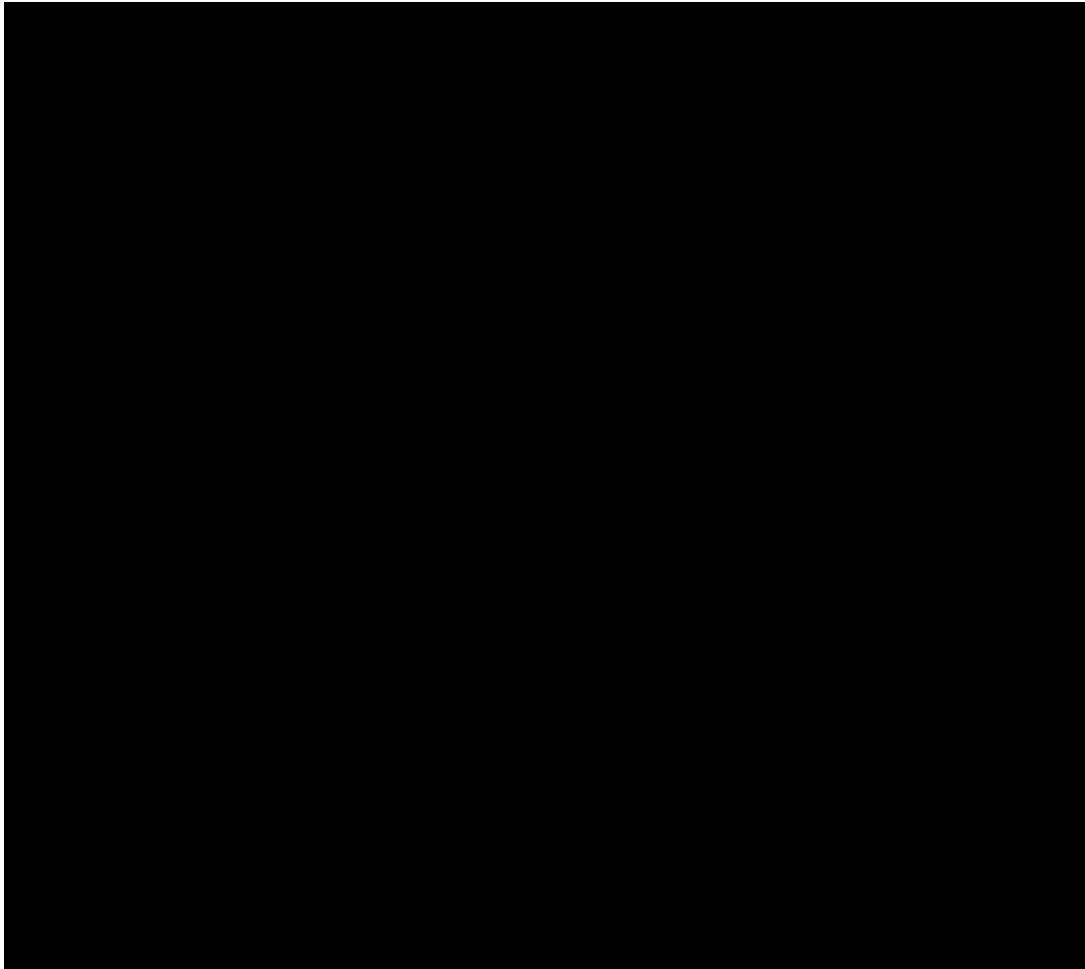
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane
prowadzące do zgonu występowały z porównywalną częstością w grupie lenalidomidu
w skojarzeniu z deksametazonem oraz deksametazonu.

Tabela 77. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane ogółem.

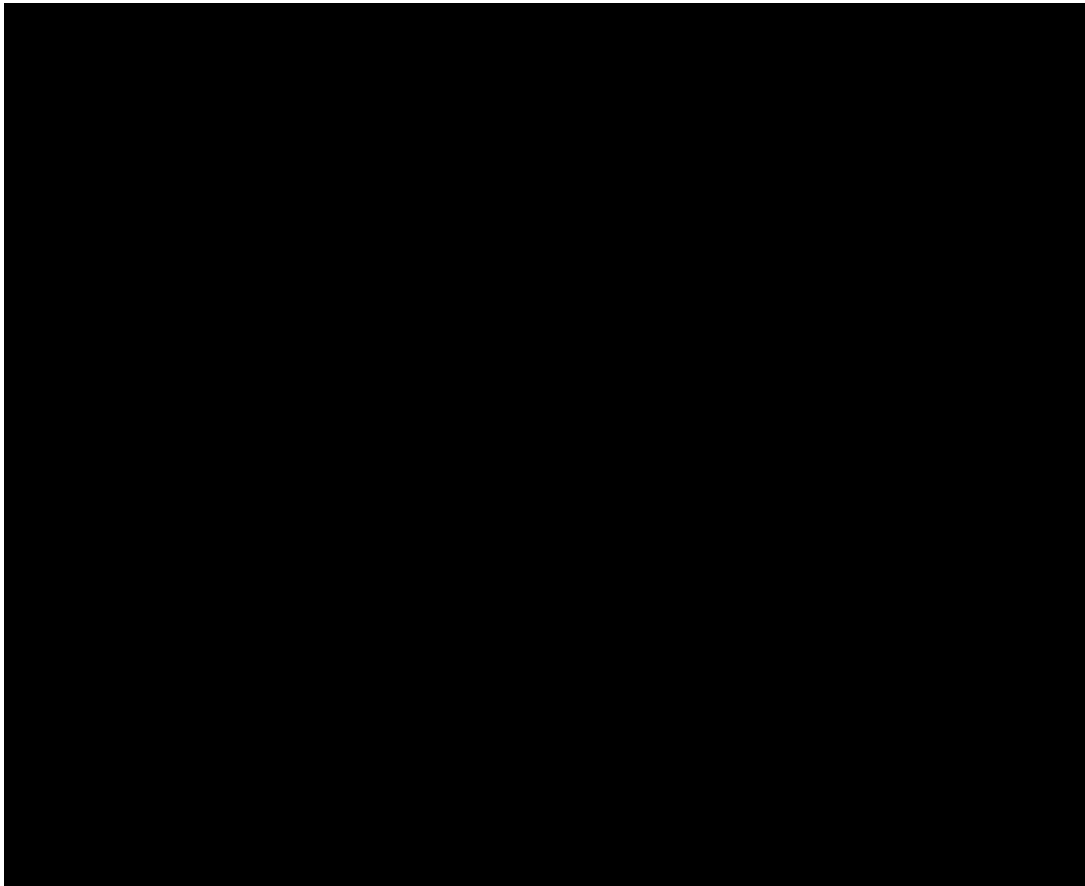
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95% CI]
ZN pow. przerw. leczenia	2	353/351	██████████	██	██████████	██	██
ZN prow. do zgonu	2	353/351	██████████	██	██████████	██	██
≥1 obniżenie dawki leku	1	177/175	██████████	████	██████████	████	████
obniżenie dawki leku z powodu ZN	1	176/175	██████████	████	██████████	████	████
obniżenie dawki deksametazonu	1	177/175	██████████	████	██████████	████	████

ZN – zdarzenia niepożądane; * wyniki w modelu efektów losowych.

Rysunek 29. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane ogółem (RR).



Rysunek 30. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).



6.2.2 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

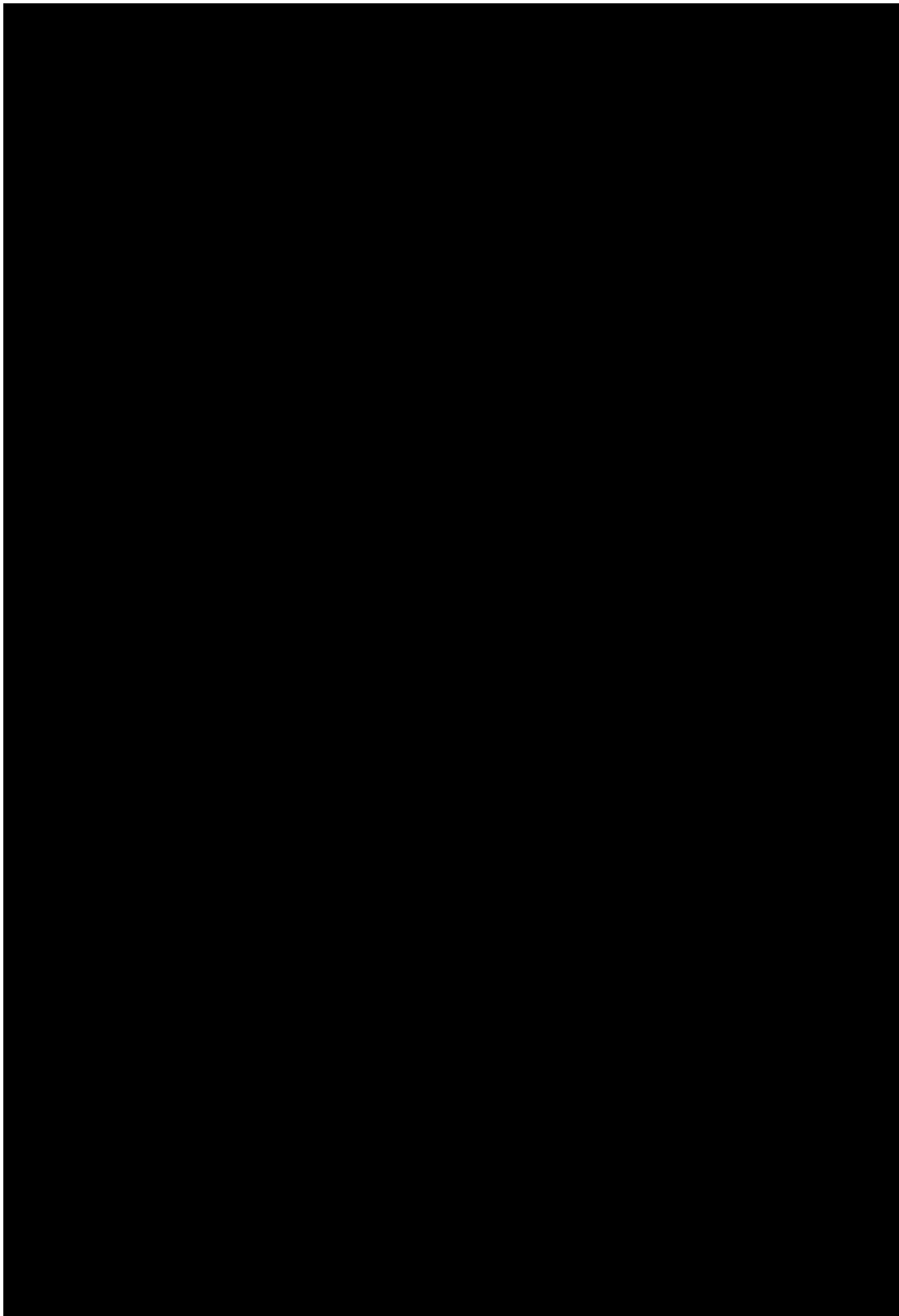
Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały z porównywalną częstością w grupie LD i PD.

Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

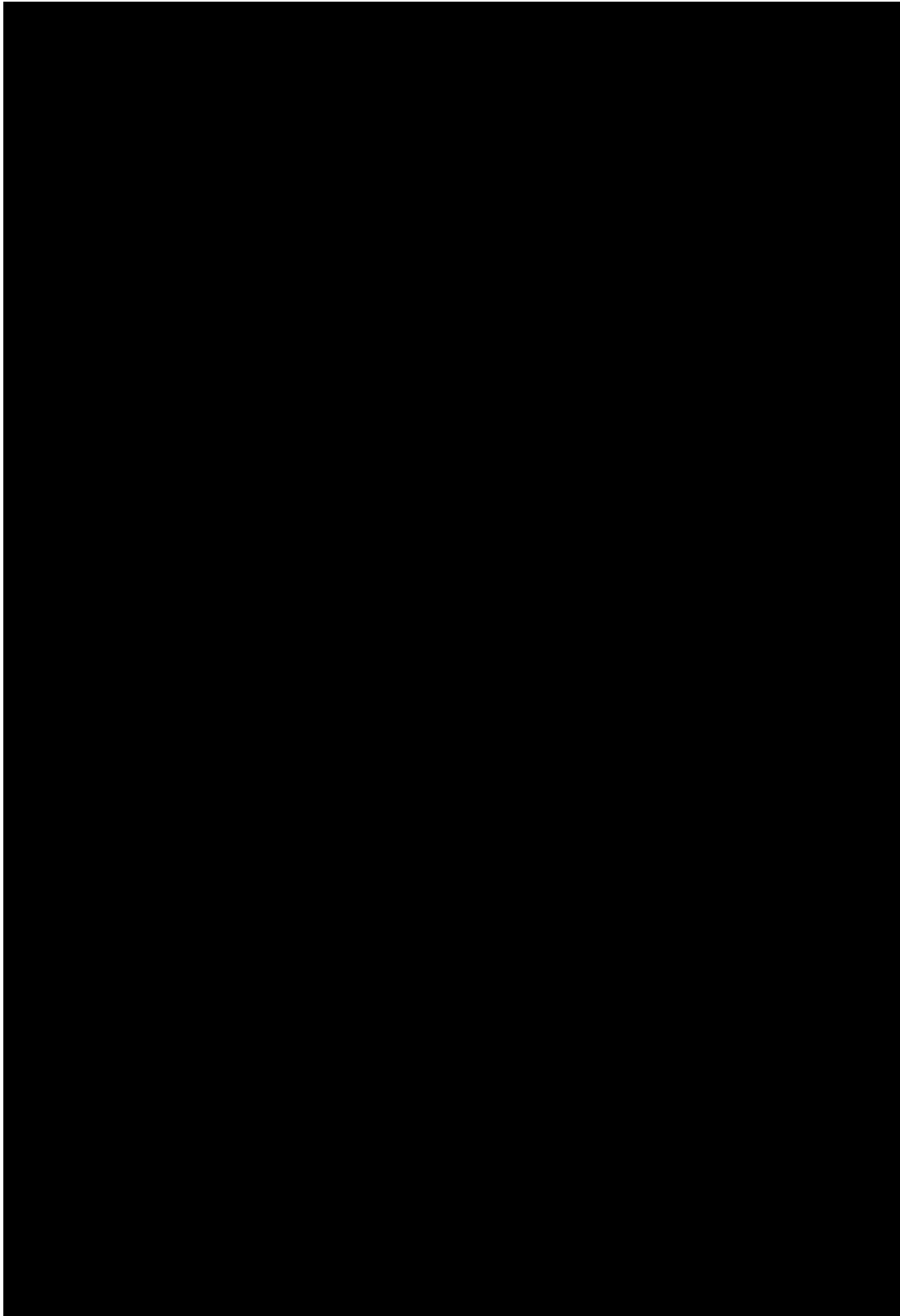
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95% CI]
udar mózgu	2	353/350					
zatrzymanie akcji serca	1	176/175					
zator płucny	1	176/175					
krwawienie z przewodu pokarmowego	1	176/175					
niewydolność wątroby	1	176/175					
sepsa	2	353/350					
zapalenie płuc	2	353/350					
leukoencefalopatia	1	176/175					
nagła śmierć	1	176/175					

* wyniki w modelu efektów losowych.

Rysunek 31. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (RR).



Rysunek 32. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (RD).



6.2.3 Zdarzenia niepożądane 3 stopnia

Neutropenia, trombocytopenia oraz gorączka neutropeniczna istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: [REDACTED])

Ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami MM-009 i MM-010 w przypadku zakrzepicy żył głębokich ($I^2=85\%$) wyniki analizowano osobno. **Zakrzepica żył głębokich** istotnie statystycznie częściej występowała w grupie LD w porównaniu do PD na podstawie badania MM-009 [REDACTED]

i z porównywalną częstością w obu grupach na podstawie badania MM-010.

Zakrzep lub zator z istotnie statystycznie większą częstością występowały w grupie LD w porównaniu do PD [REDACTED]

Hipokaliemia oraz **infekcje** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD niż PD (odpowiednio: [REDACTED])

Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane 3 stopnia.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95% CI]
neutropenia	2	353/350					
anemia	2	353/350					
trombocytopenia	2	353/350					
gorączka neutropeniczna	2	353/350					
DVT (MM-009)**	1	177/175					
DVT (MM-010)**	1	176/175					
zatorowość płucna	2	353/350					
zakrzep lub zator	2	353/350					
biegunka	2	353/350					
zaparcia	2	353/350					
nudności	2	353/350					
niestrawność	1	177/175					
hiperglikemia	1	177/175					
hipokaliemia	1	177/175					
anoreksja	1	177/175					
utrata masy ciała	1	176/175					
neuropatia obwodowa	1	177/175					
parestezje	1	176/175					
niepokój	1	177/175					
bezsenność	2	353/350					
zawroty głowy	2	353/350					

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia – analiza kliniczna

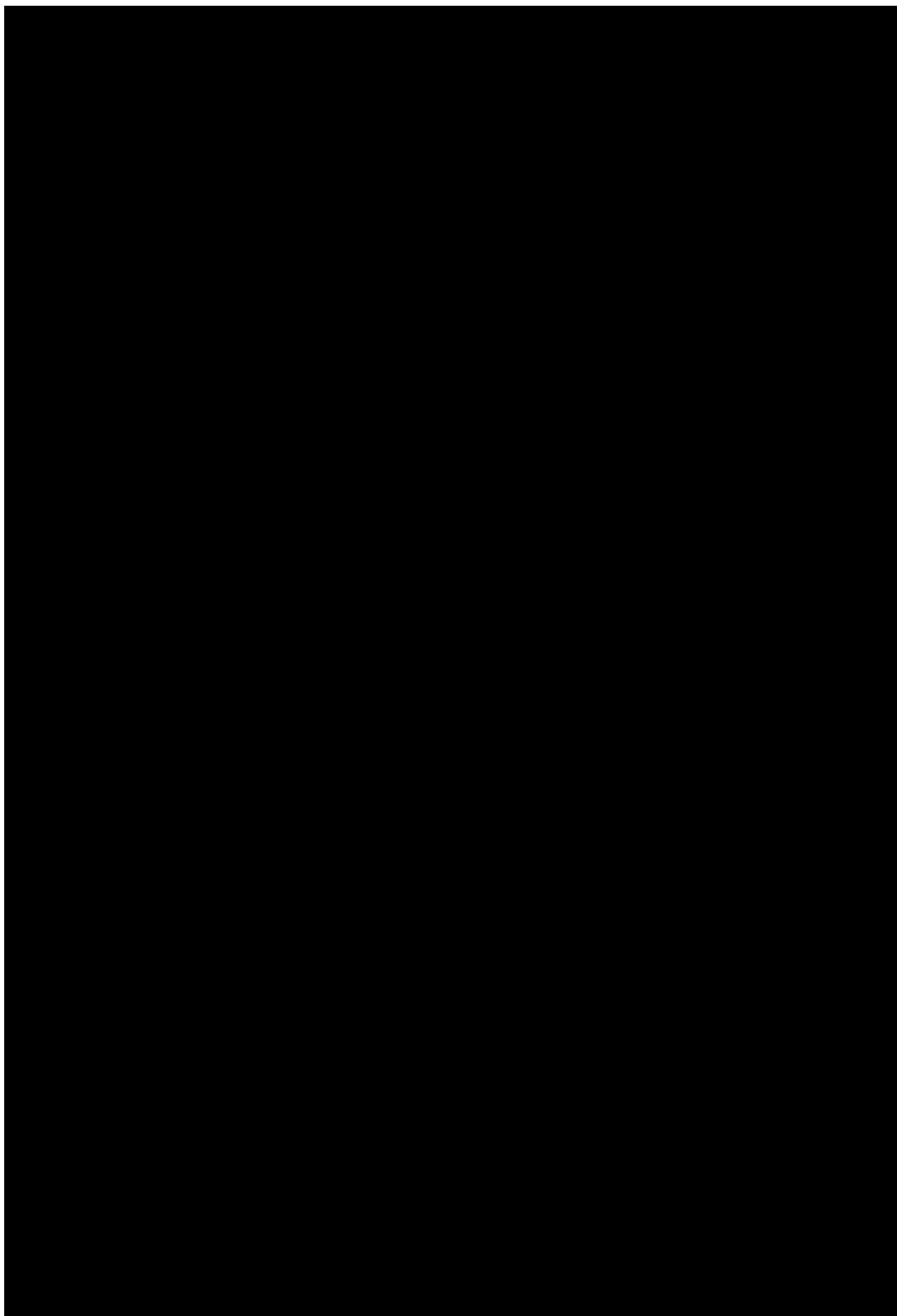
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95% CI]
ból głowy	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█
drżenie	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█
kaszel	1	176/175	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie nosogardzieli	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█
duszność	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█
astenia	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█
zmęczenie	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█
obrzęk obwodowy	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█
gorączka	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█
infekcje	2	353/350	██████████	█	██████████	█	██████████
zakażenie górnych dróg oddechowych	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie płuc	1	177/175	██████████	█	██████████	█	█
wysypka	1	177/175	██████████	█	██████████	█	█
skurcze mięśni	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█
ból kości	1	176/175	██████████	█	██████████	█	█
ból pleców	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█
ból stawów	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█
osłabienie mięśni	2	353/350	██████████	█	██████████	█	█

DVT – zakrzepica żył głębokich (ang. *deep-vein thrombosis*).

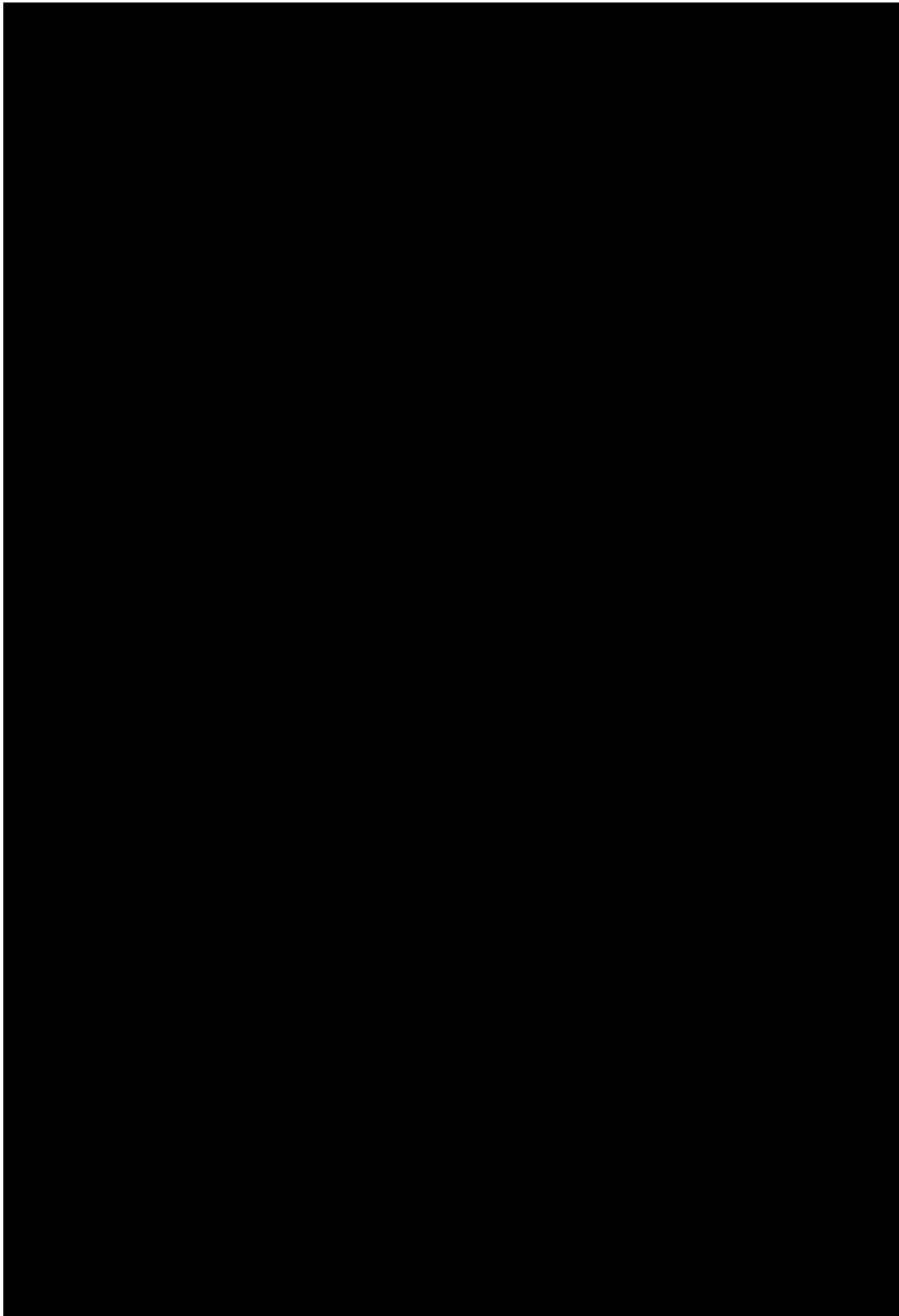
* wynik w modelu efektów losowych; ** osobna analiza badań z powodu heterogeniczności I²=85%.



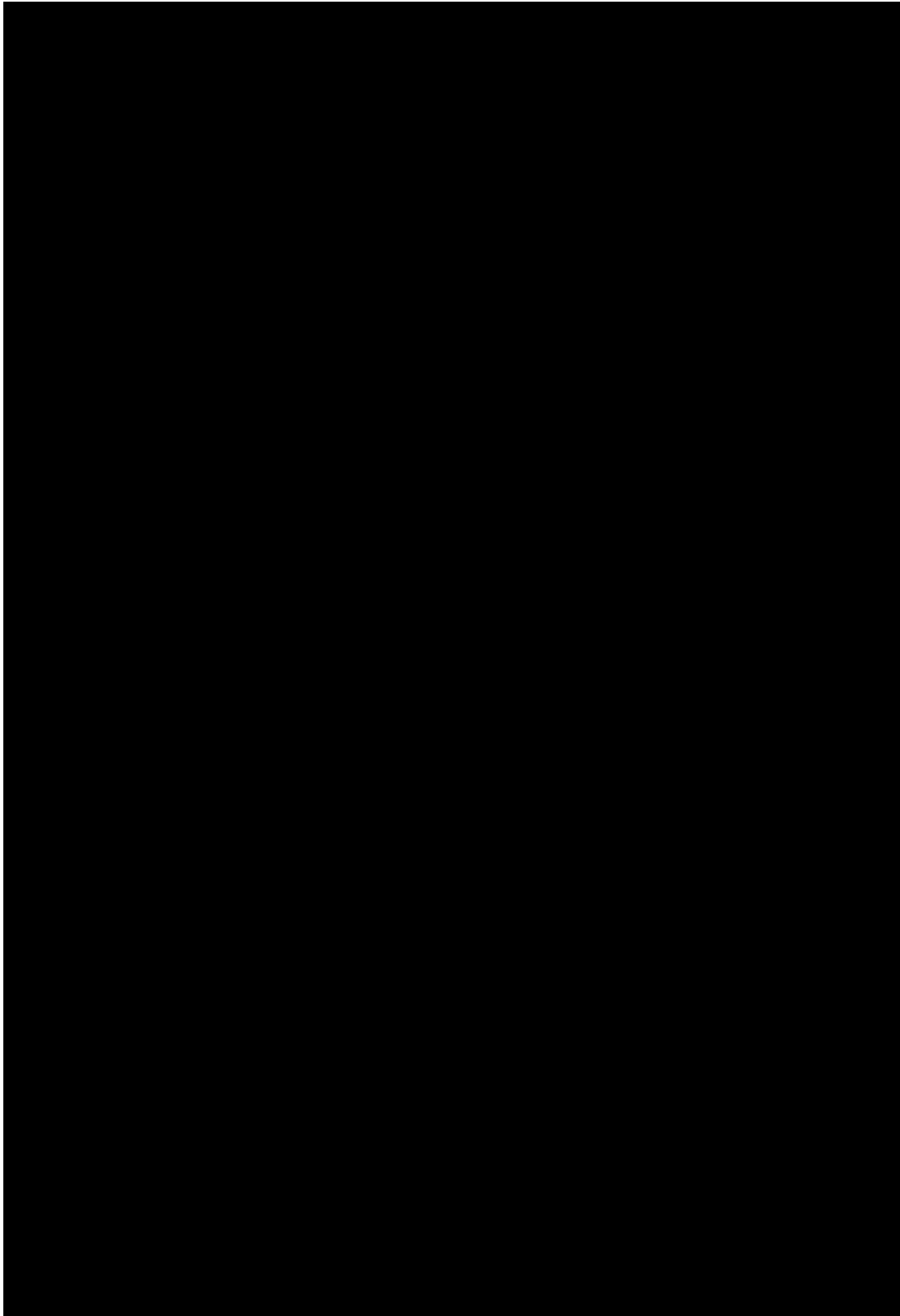
Rysunek 33. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia (RR).



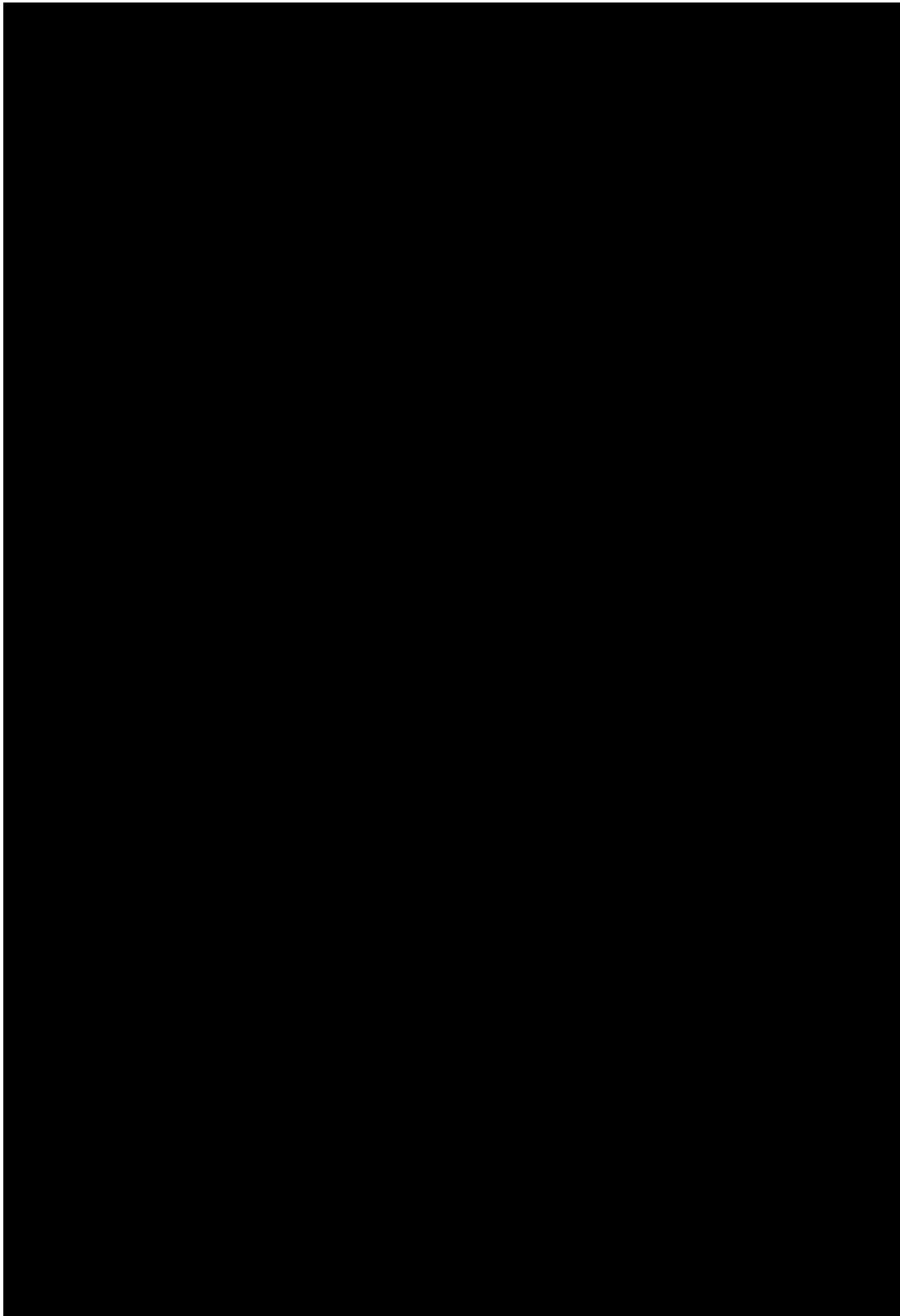
Rysunek 34. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia (RD).



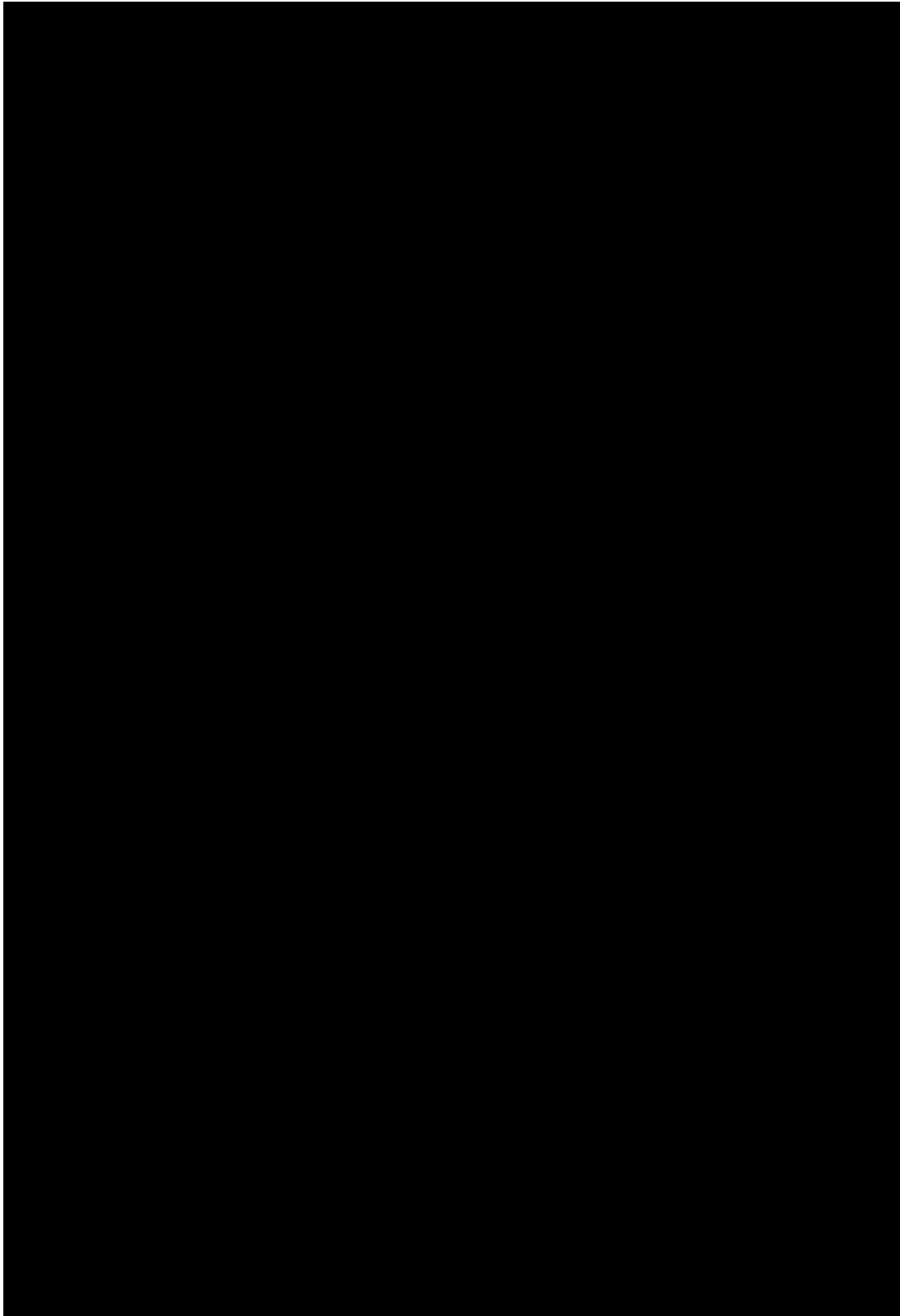
Rysunek 35. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RR).



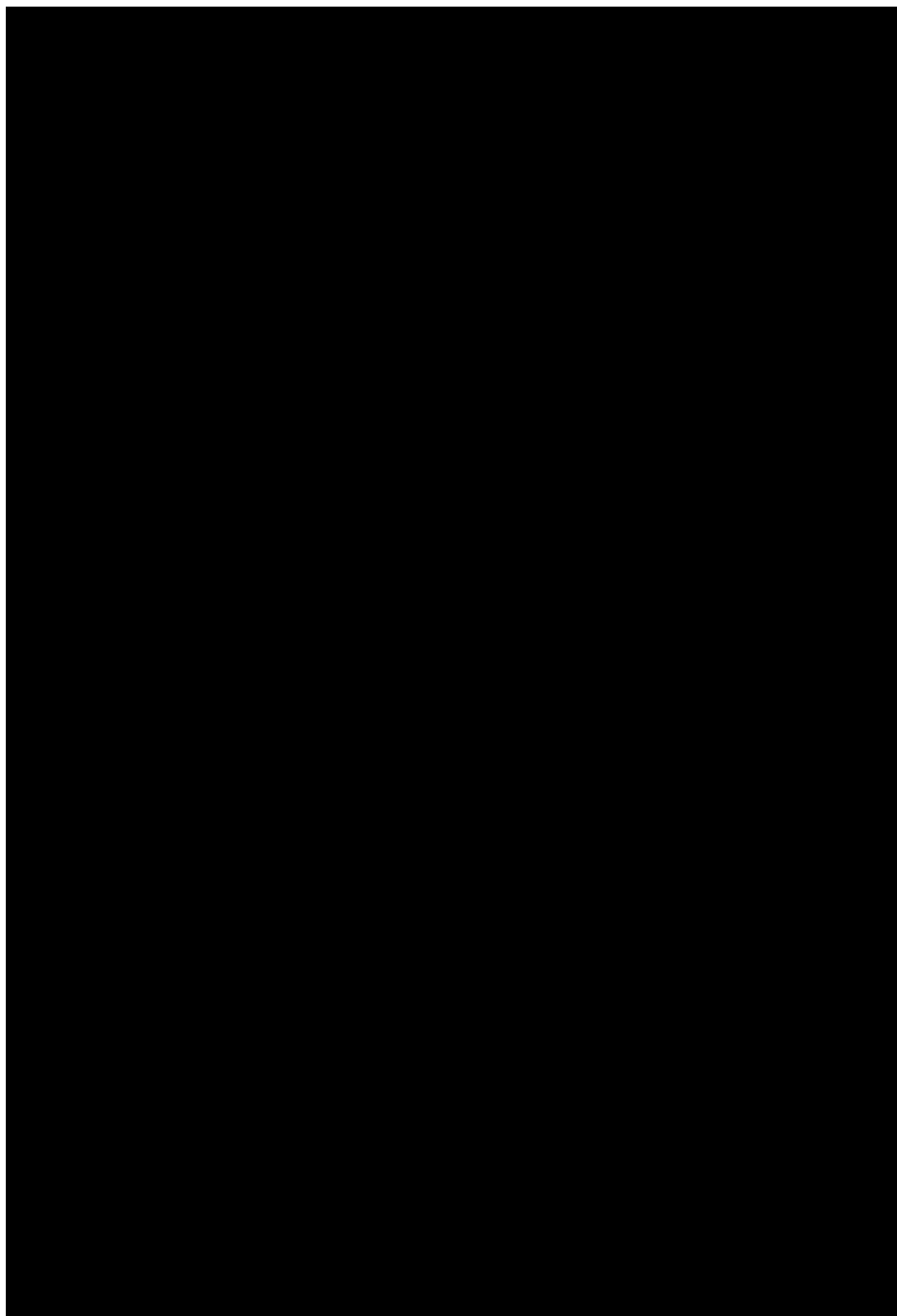
Rysunek 36. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RD).



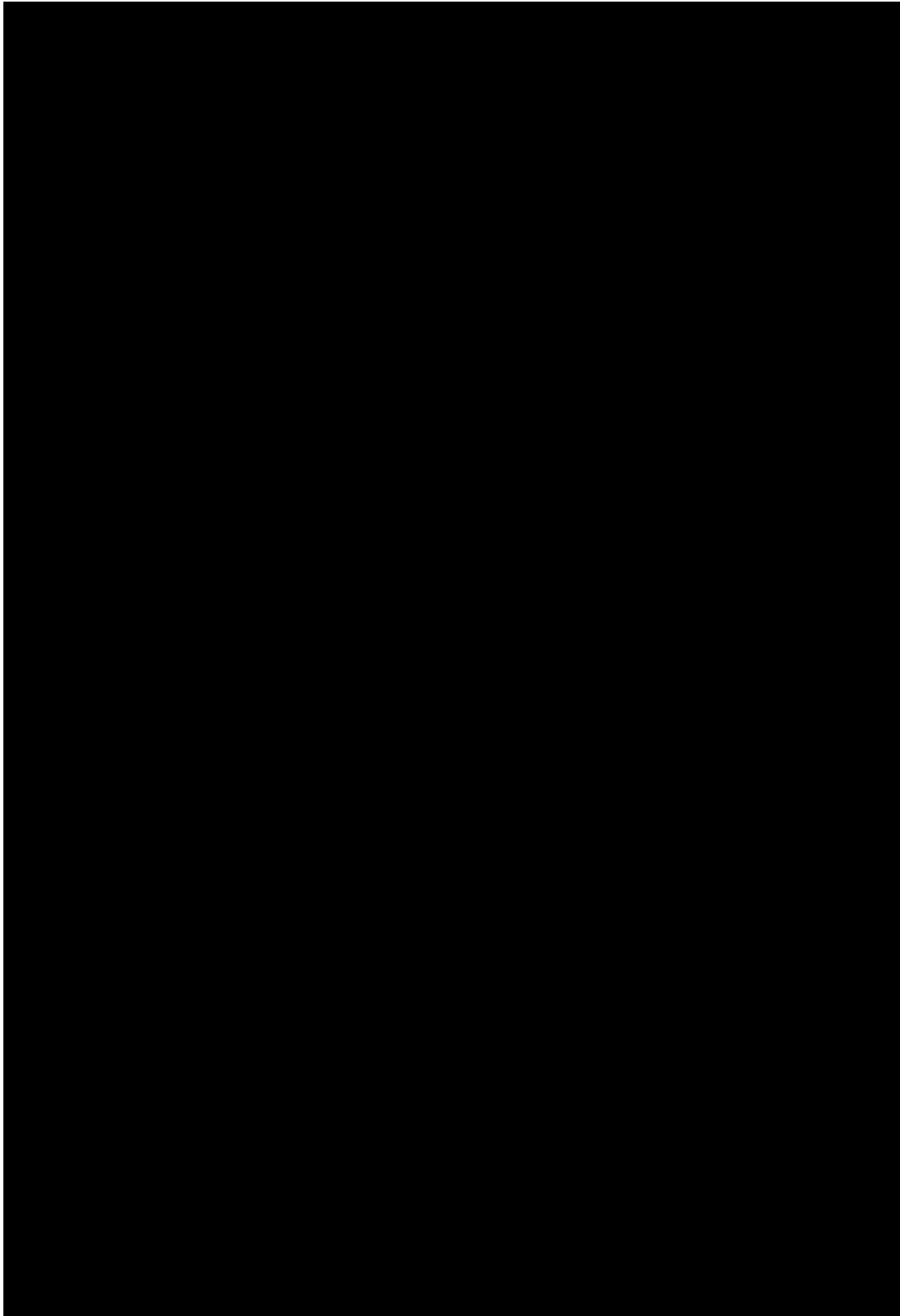
Rysunek 37. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RR).



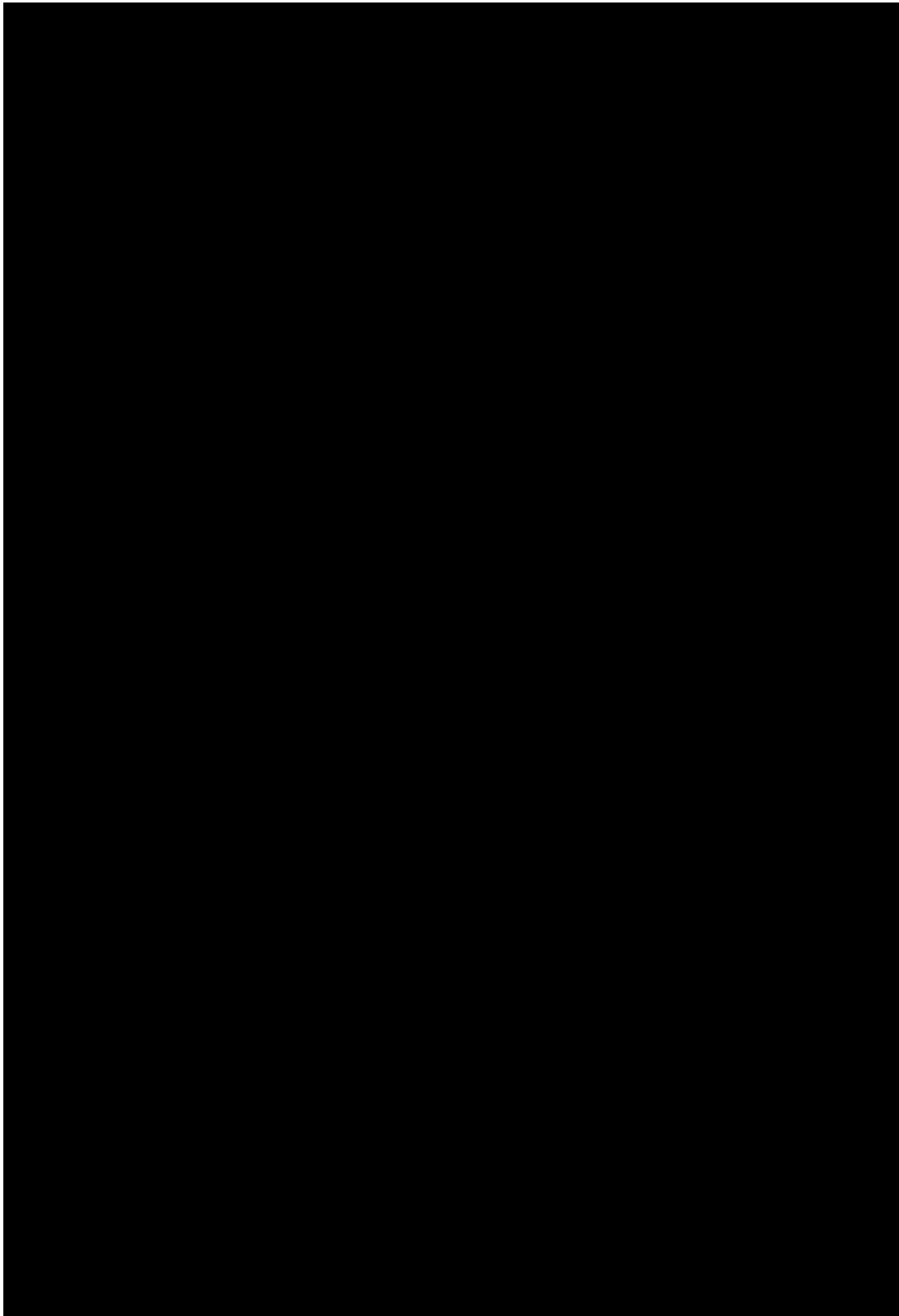
Rysunek 38. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RD).



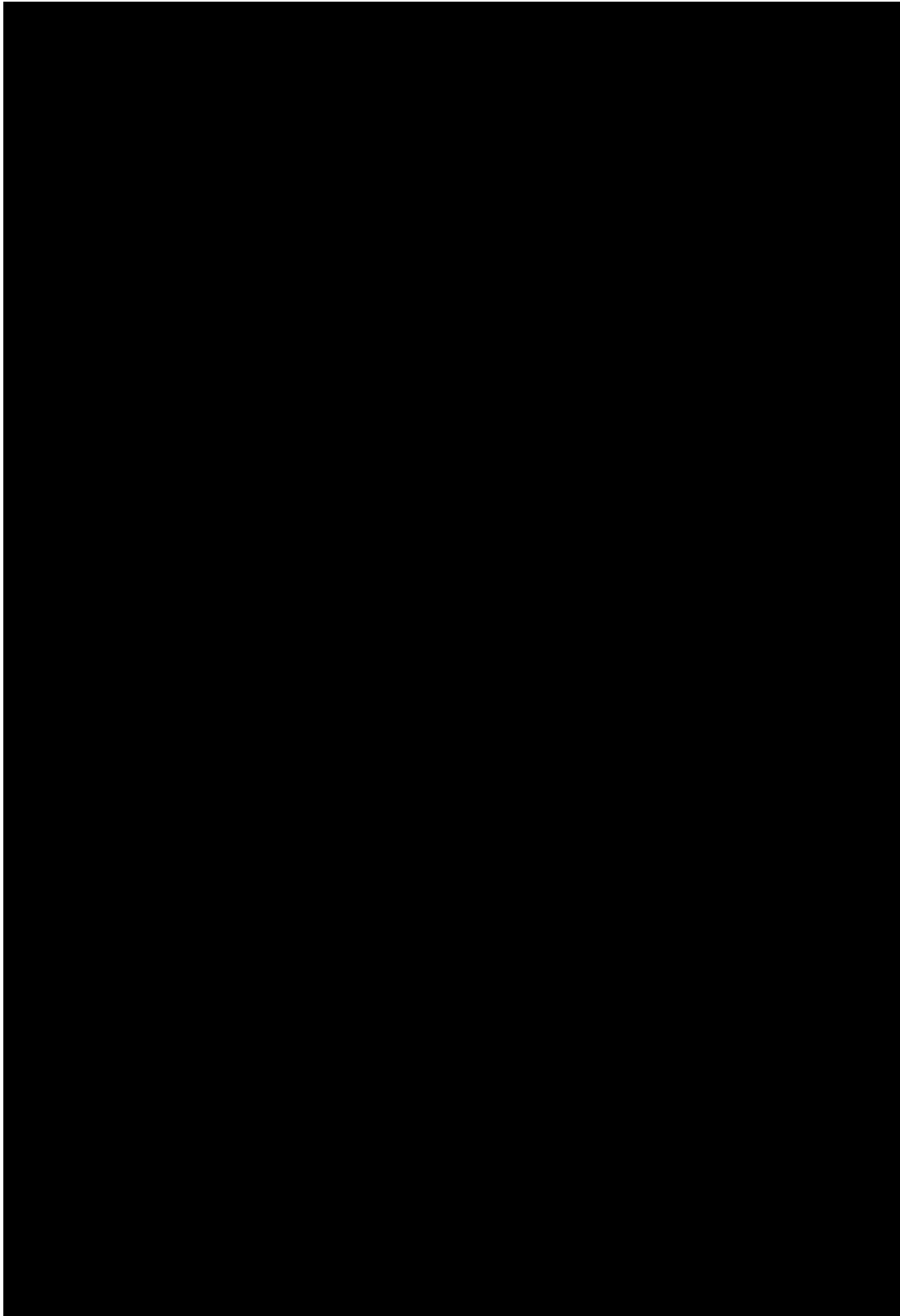
Rysunek 39. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RR).



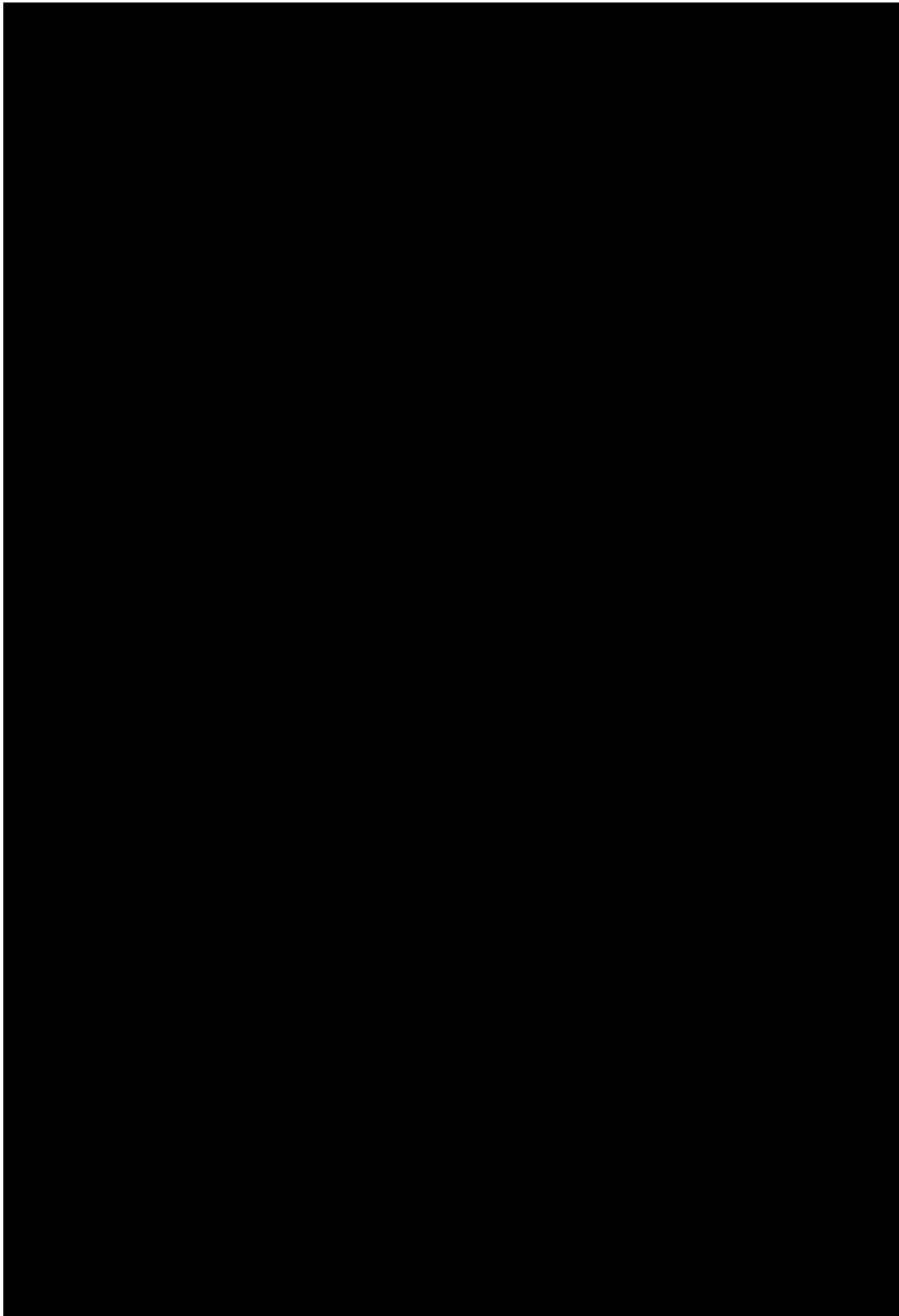
Rysunek 40. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 Stopnia cd (RD).



Rysunek 41. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RR).



Rysunek 42. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RD).



[REDACTED]

6.2.5 Zdarzenia niepożądane 4 stopnia

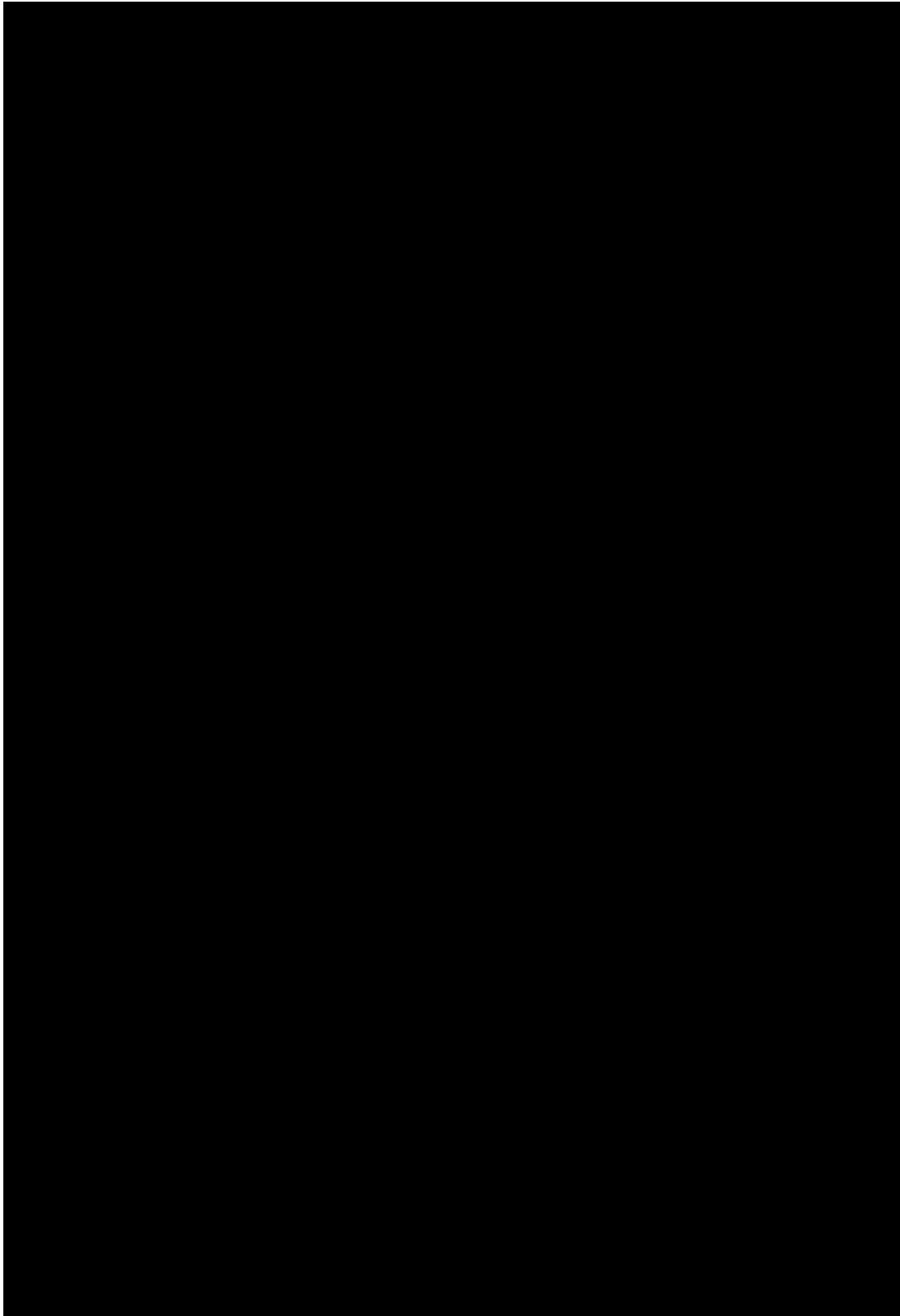
Neutropenia 4 stopnia istotnie statystycznie częściej występowała w grupie LD w porównaniu do PD [REDACTED]

Zatorowość płucna oraz **zakrzep lub zator 4 stopnia** z istotnie statystycznie większą częstością występowały w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: [REDACTED])

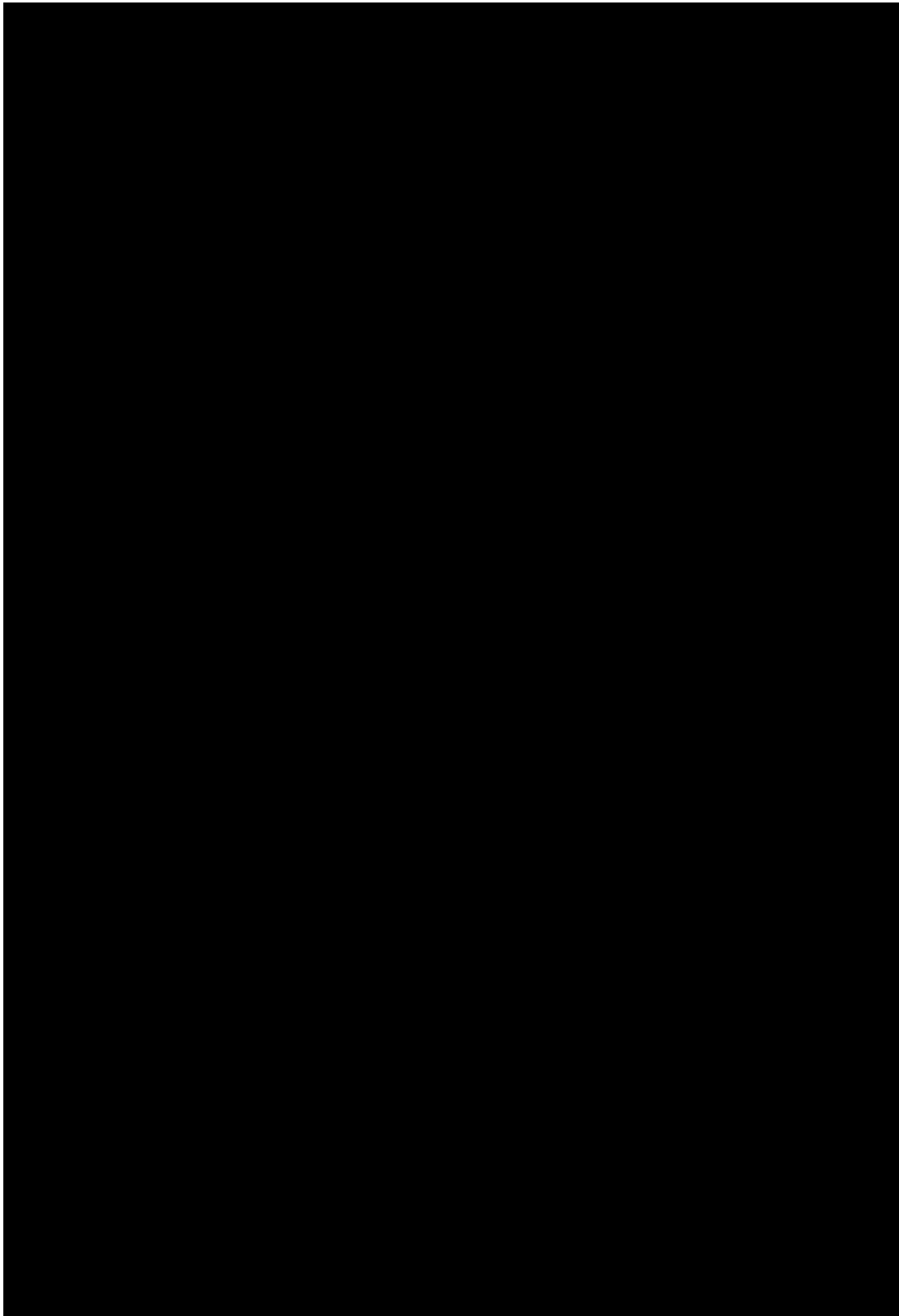
Tabela 80. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane 4 stopnia.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95% CI]
neutropenia	2	353/350	██████████	████	██████████	████	██████████
anemia	2	353/350	██████████	██	██████████	██	██
trombocytopenia	2	353/350	██████████	██	██████████	██	██
gorączka neutropeniczna	2	353/350	██████████	██	██████████	██	██
zakrzepica żył głębokich	1	176/175	██████████	██	██████████	██	██
zatorowość płucna	2	353/350	██████████	████	██████████	████	██████████
zakrzep lub zator	2	353/350	██████████	████	██████████	████	██████████
zmęczenie	1	176/175	██████████	██	██████████	██	██
duszność	2	353/350	██████████	██	██████████	██	██
infekcje	2	353/350	██████████	██	██████████	██	██
zapalenie płuc	1	177/175	██████████	██	██████████	██	██
hiperglikemia	1	177/175	██████████	██	██████████	██	██
hipokaliemia	1	177/175	██████████	██	██████████	██	██

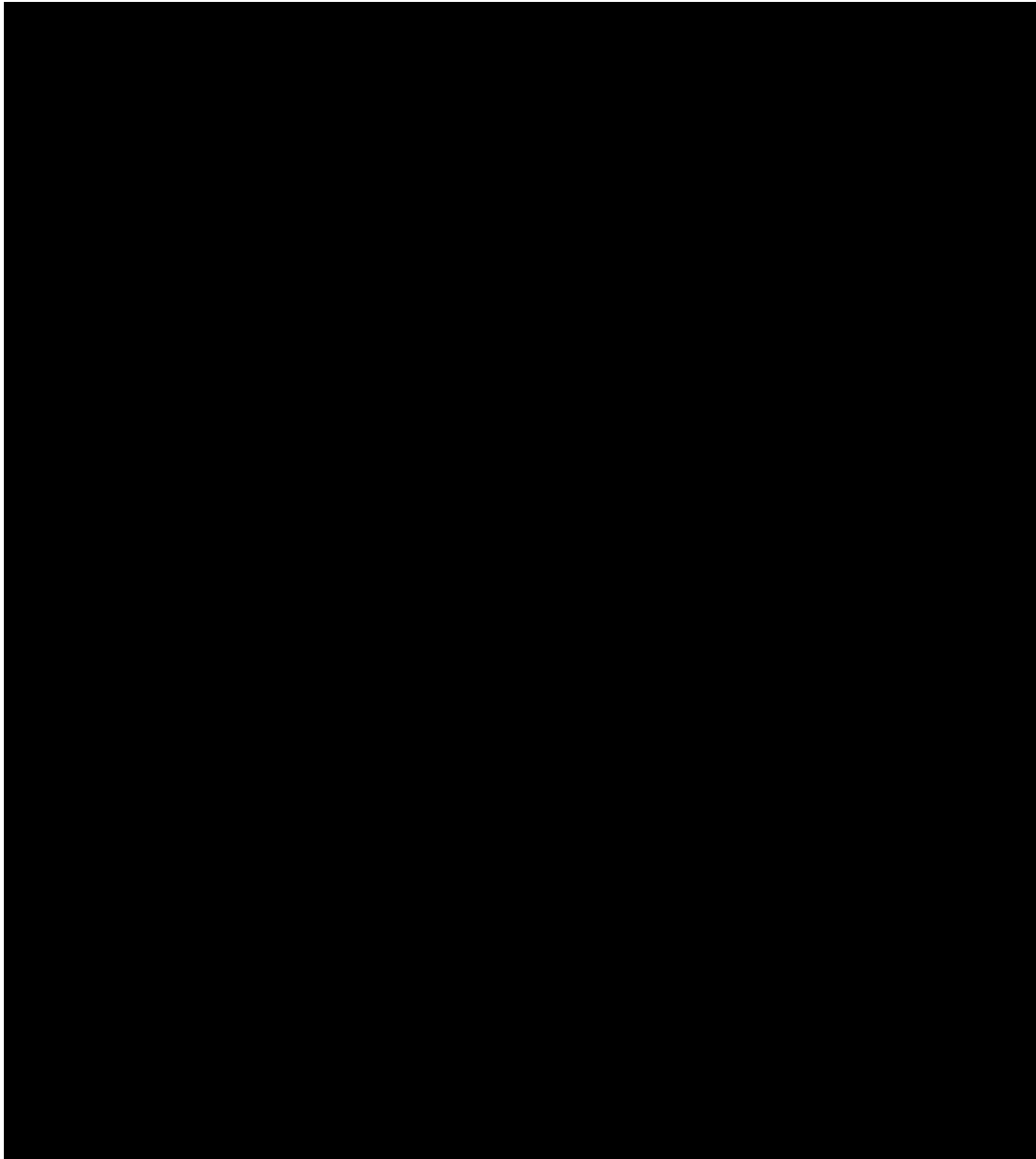
Rysunek 43. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 4 stopnia (RR).



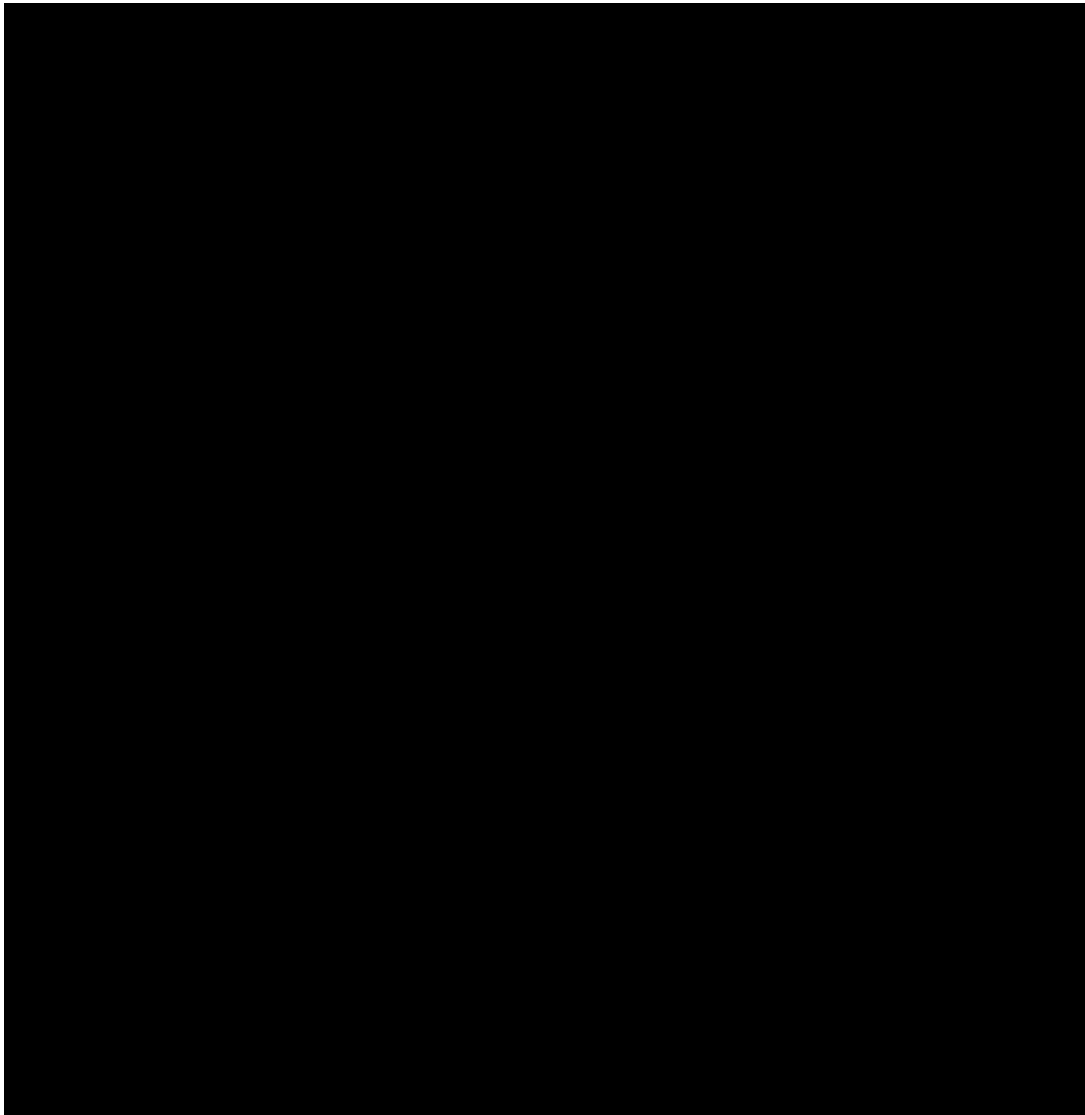
Rysunek 44. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 4 stopnia (RD).



Rysunek 45. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 4 stopnia cd (RR).



Rysunek 46. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 4 stopnia cd (RD).



[REDACTED]

6.2.7 Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia

Liczba chorych, u których wystąpiło **co najmniej 1 zdarzenie niepożądane ≥ 3 stopnia** była istotnie statystycznie większa w grupie LD w porównaniu do grupy PD [REDACTED]

[REDACTED]

Neutropenia, trombocytopenia oraz **anemia ≥ 3 stopnia** z istotnie statystycznie większą częstością występowały w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio:

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

Zakrzep lub zator oraz **hipokaliemia ≥ 3 stopnia** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

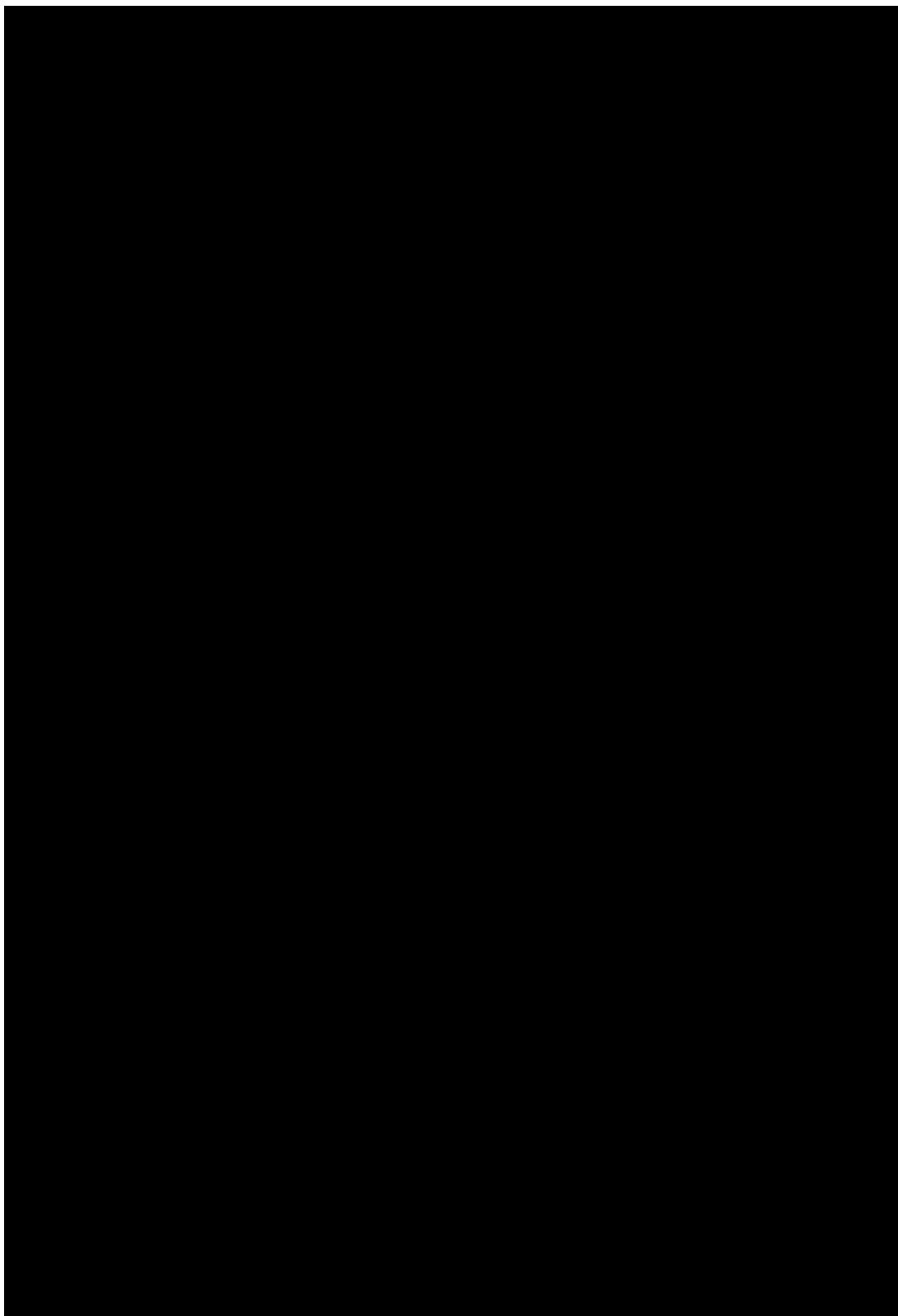
Tabela 81. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95% CI]
≥1 ZN	2	353/351					
neutropenia	2	353/351					
trombocytopenia	2	353/351					
anemia	2	353/351					
zakrzep lub zator	2	353/351					
zapalenie płuc	2	353/351					
hiperglikemia	2	353/351					
hipokaliemia	2	353/351					
astenia	2	353/351					
zmęczenie	2	353/351					
osłabienie mięśni	2	353/351					

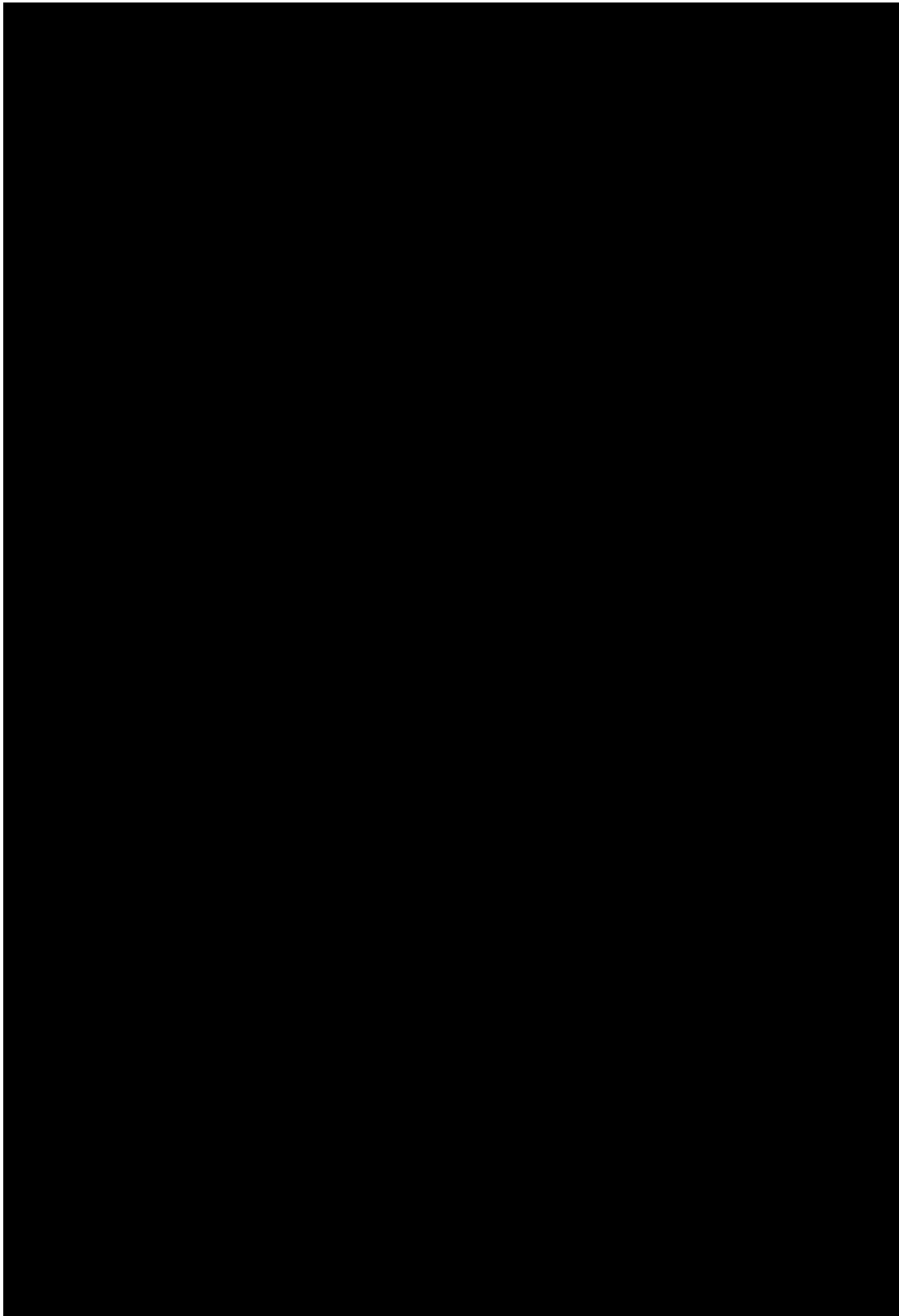
ZN – zdarzenia niepożądane.



Rysunek 47. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (RR).



Rysunek 48. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (RD).



6.2.1 Zdarzenia niepożądane - wszystkie stopnie

Zdarzenia zakrzepowe w subpopulacji chorych nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie LD w porównaniu do grupy PD [REDACTED]

Zakrzepica żył głębokich oraz infekcje niezależnie od stopnia ciężkości występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: [REDACTED])

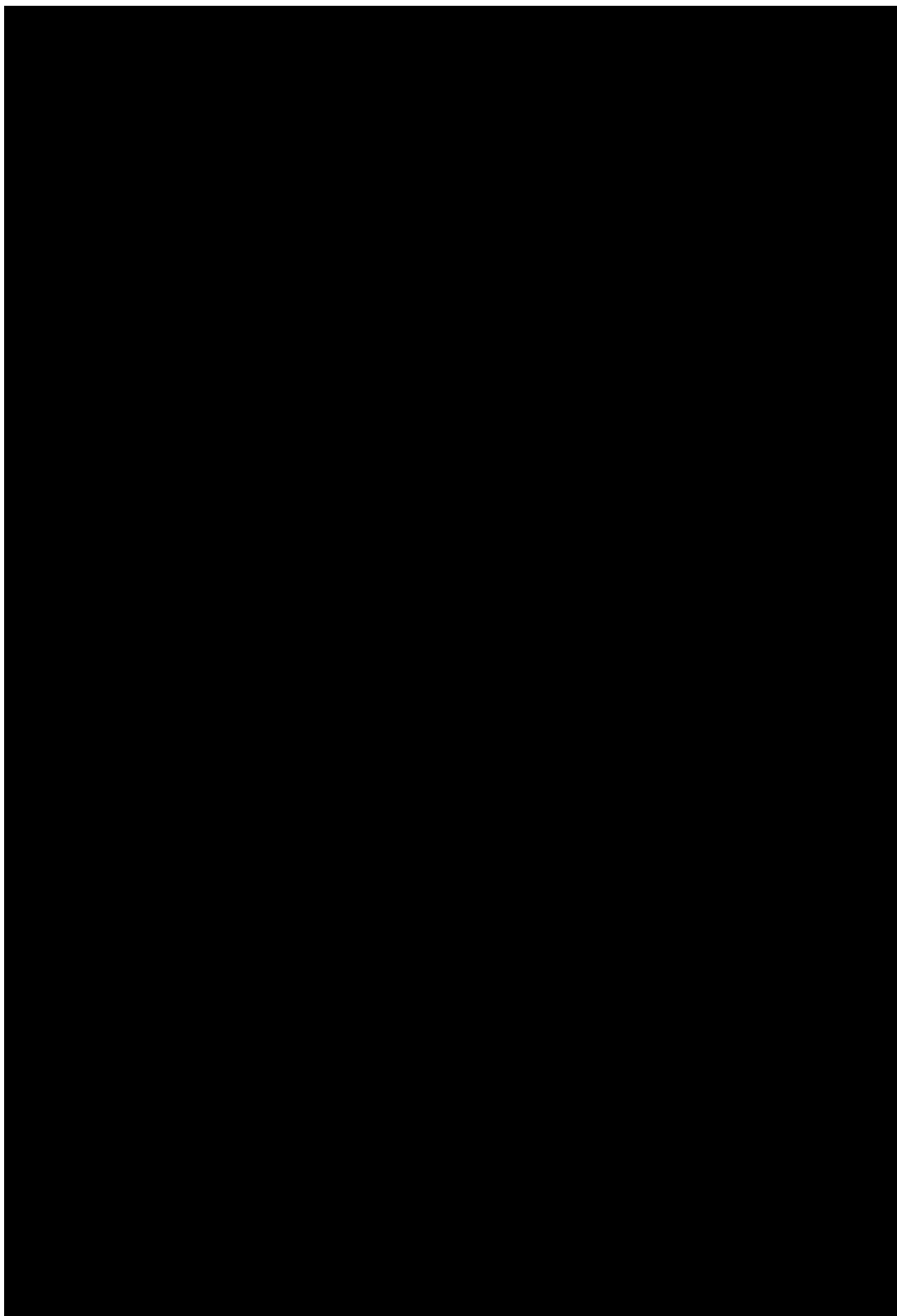
Tabela 82. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane wszystkich stopni.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95% CI]
antybiotykoterapia	1	38/21	██████████	█	██████████	█	█
terapia przeciwwirusowa	1	38/21	██████████	█	██████████	█	█
terapia przeciwgrzybiczna	1	38/21	██████████	█	██████████	█	█
zdarzenia zakrzepowe A	2	136/105	██████████	██	██████████	██	█
zdarzenia zakrzepowe B	2	217/245	██████████	███	██████████	███	██████
VTE – wszystkie stopnie	2	353/351	██████████	████	██████████	████	██████
infekcje – wszystkie stopnie	1	177/175	██████████	████	██████████	████	██████
neuropatia obwodowa st. 2	2	353/351	██████████	█	██████████	█	█
neuropatia obwodowa st. 3	2	353/351	██████████	█	██████████	█	█

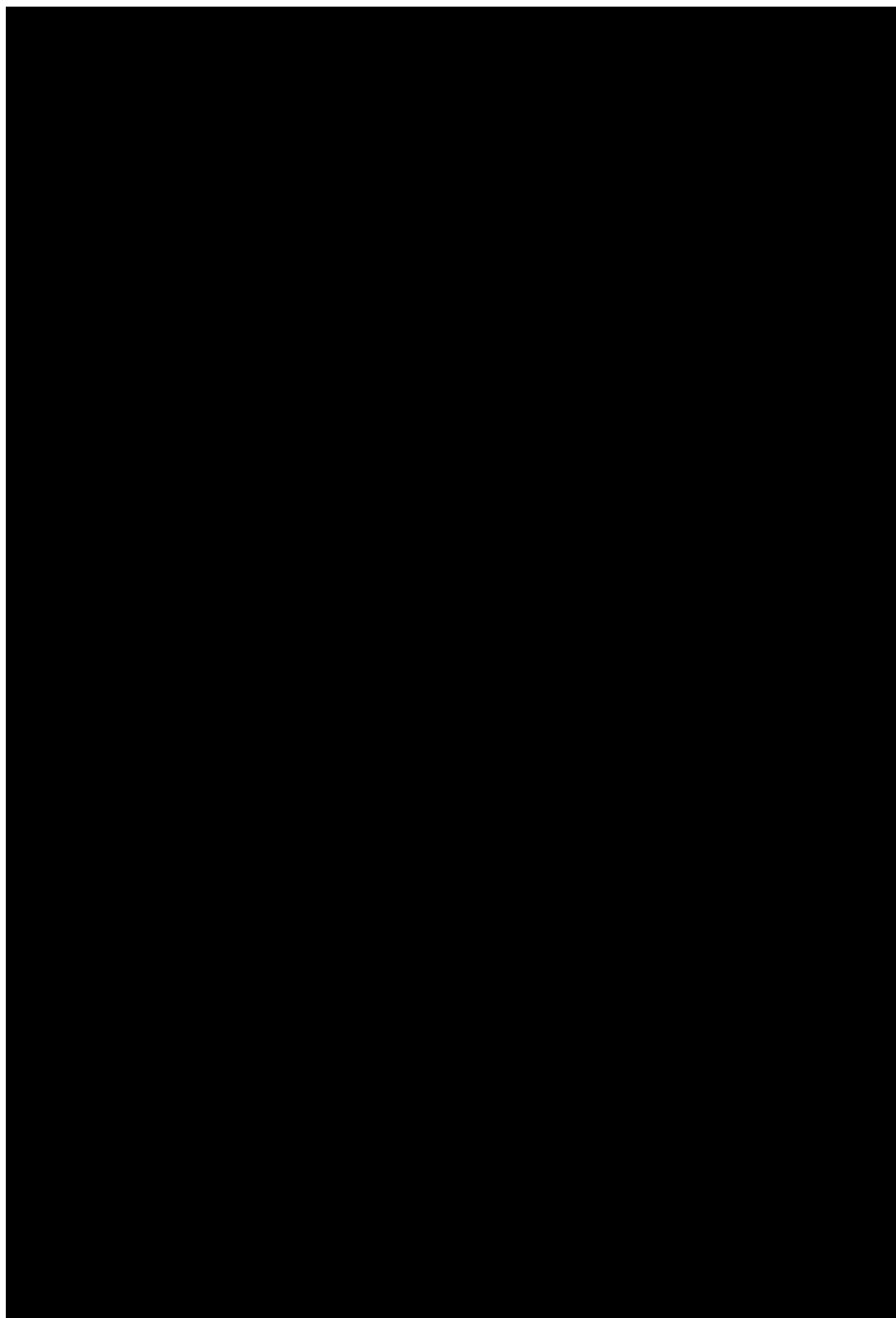
VTE – zakrzepica żył głębokich; A – subpopulacja chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe; B – subpopulacja chorych nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych.



Rysunek 49. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane wszystkich stopni (RR).



Rysunek 50. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane wszystkich stopni (RD).



[REDACTED]

6.2.2 Zdarzenia niepożądane w subpopulacjach chorych

6.2.2.1 Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem

Neutropenia, trombocytopenia oraz zakrzep lub zator w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Co najmniej 1 obniżenie dawki lenalidomidu lub placebo oraz co najmniej 1 obniżenie dawki deksametazonu w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem istotnie statystycznie częściej występowało w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

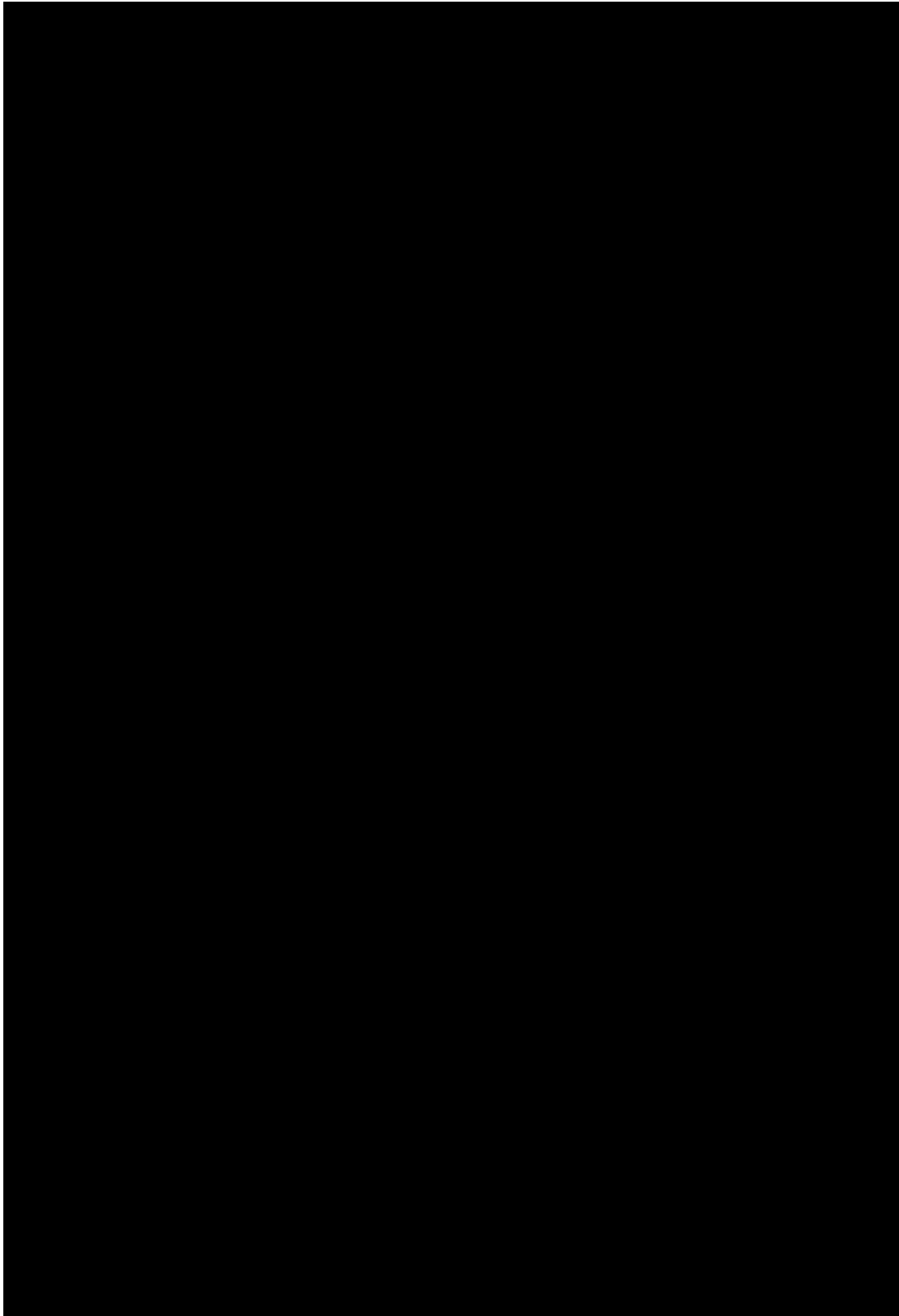
Tabela 83. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95% CI]
neutropenia	2	127/147	██████████	██████	██████████	██████	██████
trombocytopenia	2	127/147	██████████	████	██████████	████	██████████
anemia	2	127/147	██████████	████	██████████	████	████
gorączka neutropeniczna	2	127/147	██████████	████	██████████	████	████
zakrzep lub zator	2	127/147	██████████	██████	██████████	██████	██████████
infekcje	2	127/147	██████████	████	██████████	████	████
neuropatia obwodowa	2	127/147	██████████	████	██████████	████	████
zab. żołądkowo-jelitowe	2	127/147	██████████	████	██████████	████	████
zmęczenie	2	127/147	██████████	████	██████████	████	████
≥1 obniżenie dawki L lub P	2	127/147	██████████	██████	██████████	██████	██████
≥1 obniżenie dawki D	2	127/147	██████████	████	██████████	████	██████████

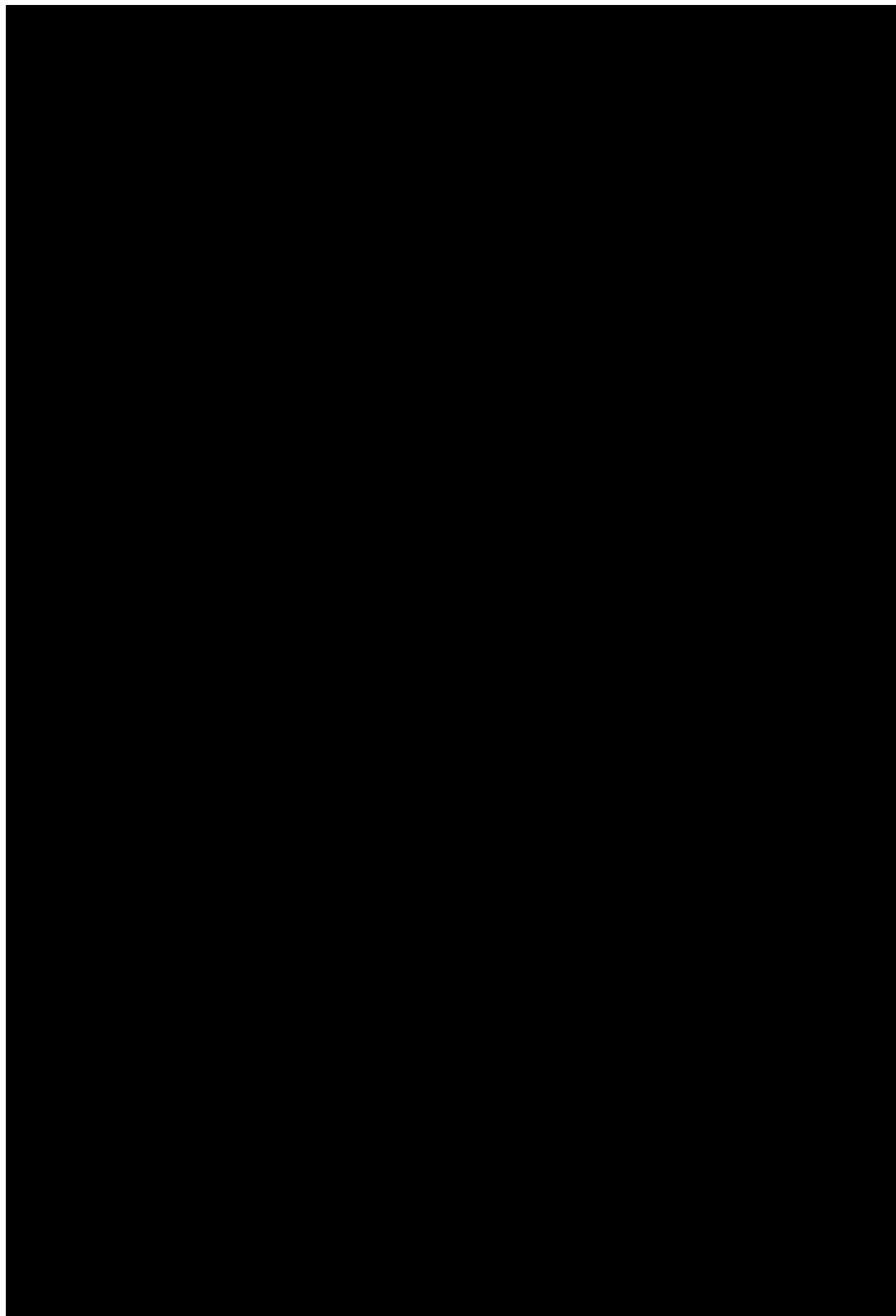
D – deksametazon; L – lenalidomid; P – placebo.



Rysunek 51. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem (RR).



Rysunek 52. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem (RD).



[REDACTED]

6.2.2.2 Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio talidomidem

Neutropenia, trombocytopenia oraz anemia w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio talidomidem istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: [REDACTED])

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

Zakrzep lub zator, infekcje oraz ≥ 1 obniżenie dawki lenalidomidu lub placebo w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio talidomidem istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: [REDACTED])

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

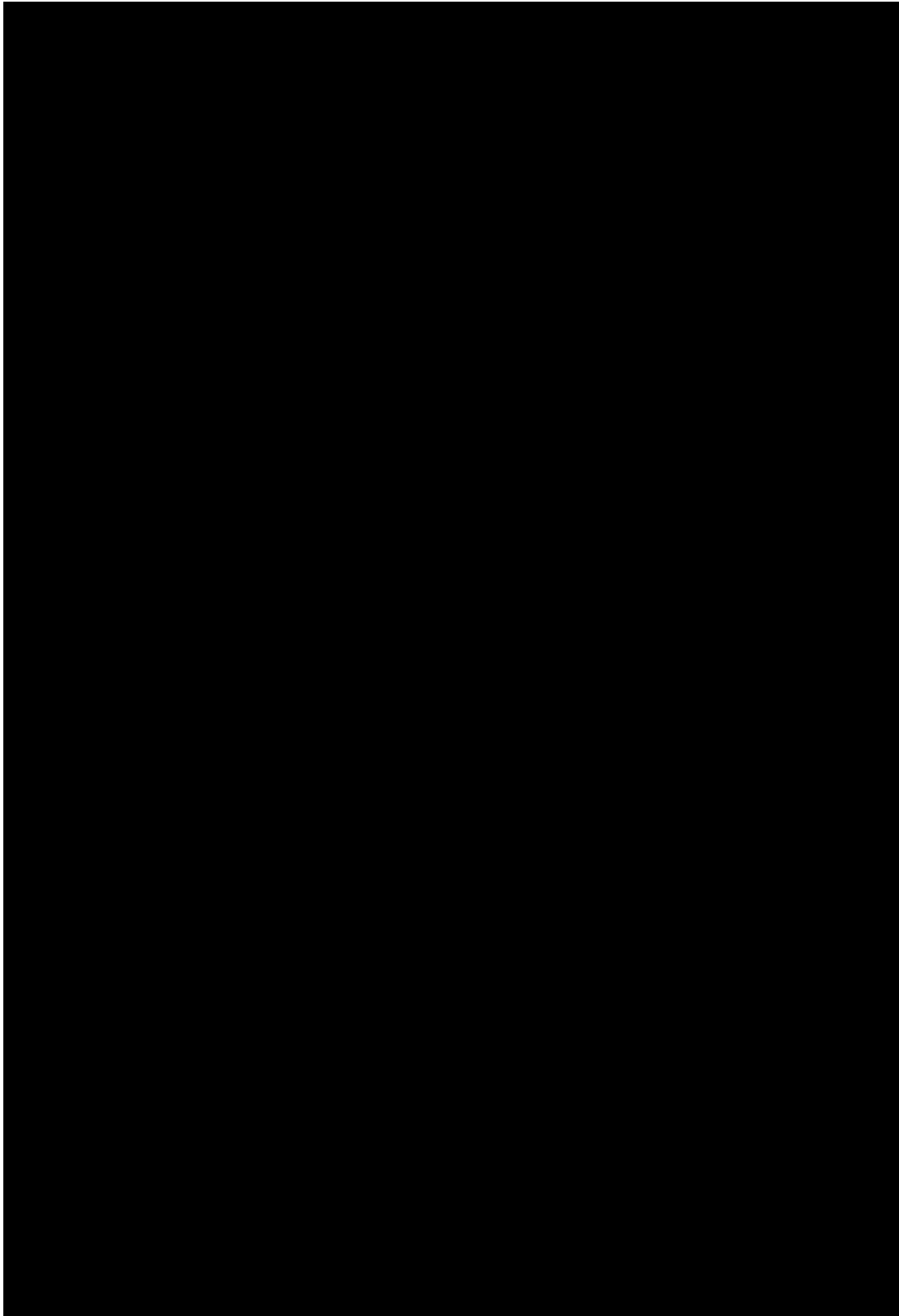
Tabela 84. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane w populacji chorych nieleczonych uprzednio talidomidem.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95% CI]
neutropenia	2	226/204					
trombocytopenia	2	226/204					
anemia	2	226/204					
gorączka neutropeniczna	2	226/204					
zakrzep lub zator	2	226/204					
infekcje	2	226/204					
neuropatia obwodowa	2	226/204					
zab. żołądkowo-jelitowe	2	226/204					
zmęczenie	2	226/204					
≥1 obniżenie dawki L lub P	2	226/204					
≥1 obniżenie dawki D	2	226/204					

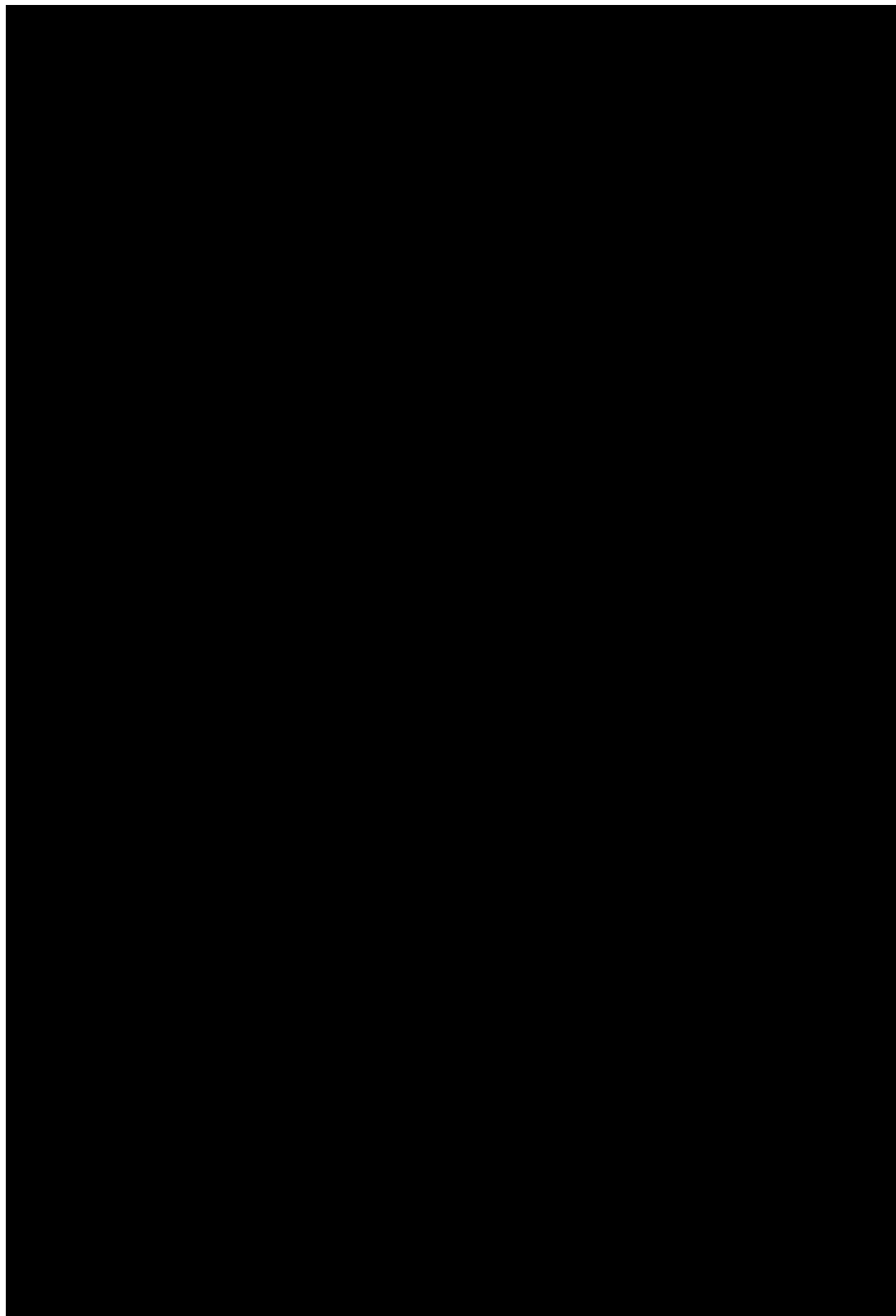
D – deksametazon; L – lenalidomid; P – placebo.



Rysunek 53. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio talidomidem (RR).



**Rysunek 54. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych
nieleczonych uprzednio talidomidem (RD).**



[REDACTED]

6.2.2.3 Zdarzenia niepożądane w populacji chorych w wieku <65 lat

Neutropenia, anemia oraz zakrzepica żył głębokich w subpopulacji chorych w wieku <65 lat istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: [REDACTED]

[REDACTED]

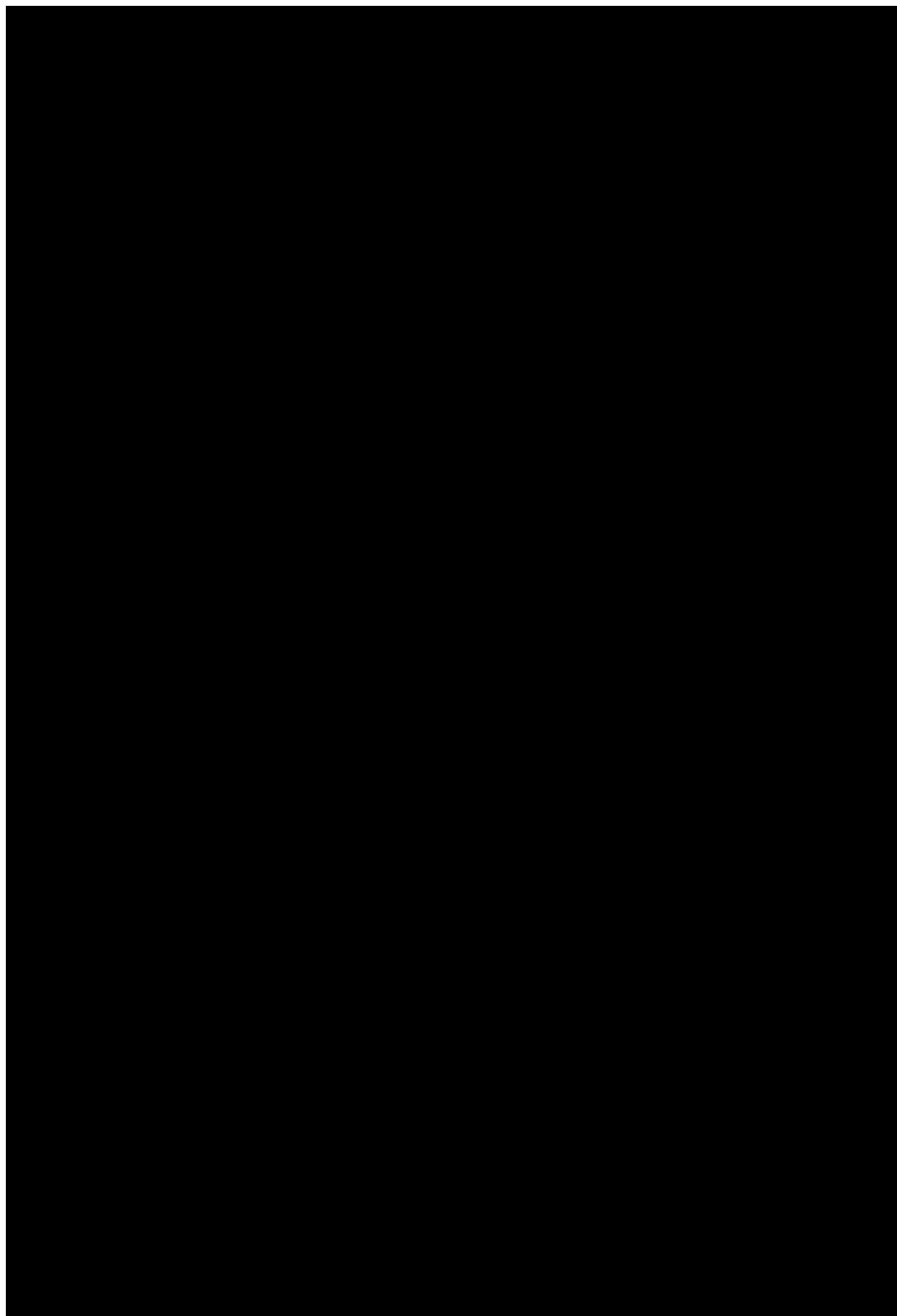
[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 85. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku <65 lat.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95% CI]
neutropenia	2	192/198	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
trombocytopenia	2	192/198	██████████	█	██████████	█	█
anemia	2	192/198	██████████	██	██████████	██	██████████
gorączka neutropeniczna	2	192/198	██████████	█	██████████	█	█
zakrzepica żył głębokich	2	192/198	██████████	██	██████████	██	██████████
zatorowość płucna	2	192/198	██████████	█	██████████	██	█
neuropatia	2	192/198	██████████	█	██████████	█	█
neuropatia obwodowa	2	192/198	██████████	█	██████████	█	█
zmęczenie	2	192/198	██████████	█	██████████	█	█
zab. żołądkowo-jelitowe	2	192/198	██████████	█	██████████	█	█
półpasiec	2	192/198	██████████	█	██████████	██	█

Rysunek 55. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku <65 lat (RR).



Rysunek 56. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku <65 lat (RD).



[REDACTED]

6.2.2.4 Zdarzenia niepożądane w populacji chorych w wieku 65-74 lat

Neutropenia, anemia oraz **zatorowość płucna** w subpopulacji chorych w wieku 65-74 lat istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

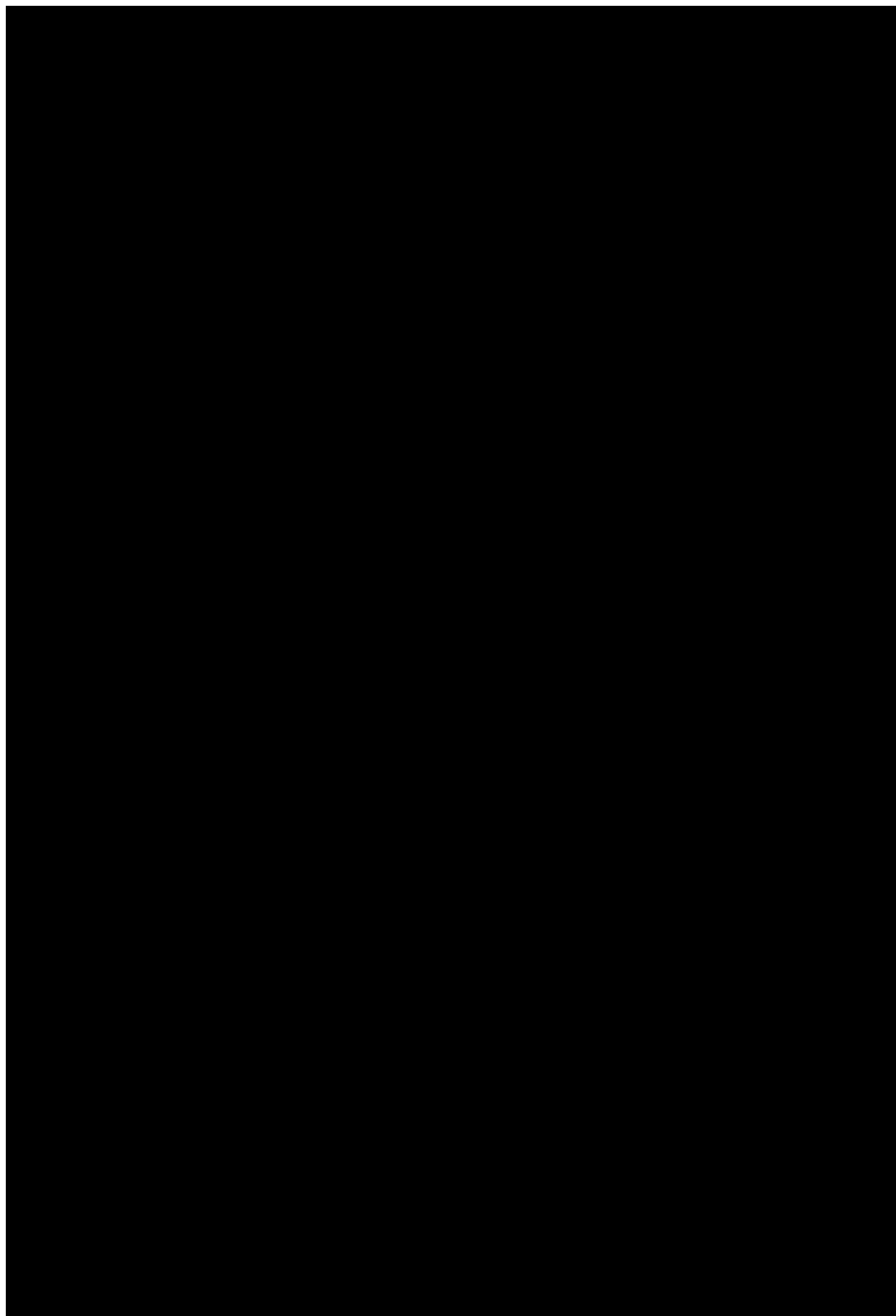
[REDACTED]

[REDACTED]

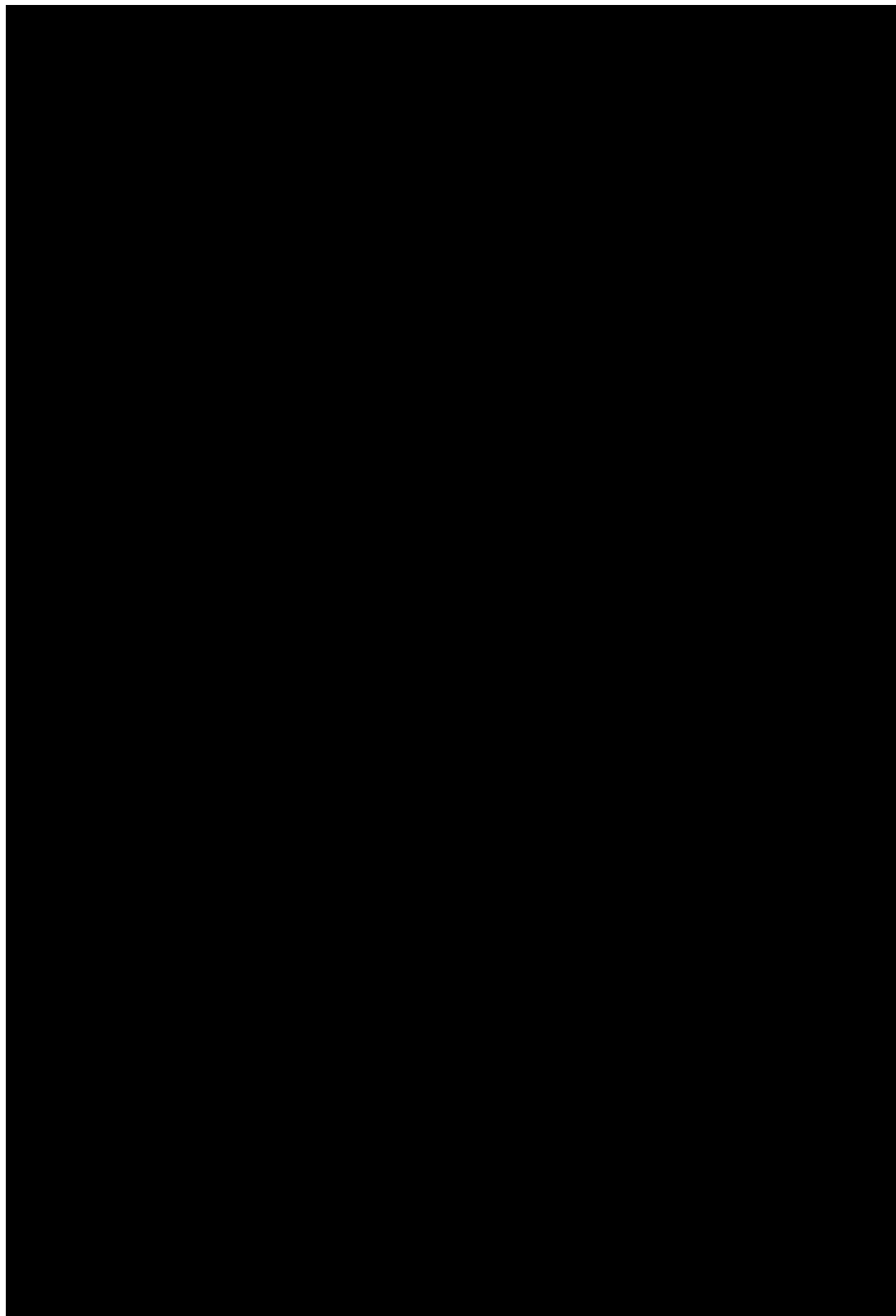
Tabela 86. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane w populacji chorych w wieku 65-74 lat.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95% CI]
neutropenia	2	118/114	██████████	██████	██████████	██████	██████
trombocytopenia	2	118/114	██████████	██████	██████████	██████	██████
anemia	2	118/114	██████████	██████	██████████	██████	██████
gorączka neutropeniczna	2	118/114	██████████	██████	██████████	██████	██████
zakrzepica żył głębokich	2	118/114	██████████	██████	██████████	██████	██████
zatorowość płucna	2	118/114	██████████	██████	██████████	██████	██████████
neuropatia	2	118/114	██████████	██████	██████████	██████	██████
neuropatia obwodowa	2	118/114	██████████	██████	██████████	██████	██████
zmęczenie	2	118/114	██████████	██████	██████████	██████	██████
zab. żołądkowo-jelitowe	2	118/114	██████████	██████	██████████	██████	██████
półpasiec	2	118/114	██████████	██████	██████████	██████	██████

Rysunek 57. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku 65-74 lat (RR).



Rysunek 58. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku 65-74 lat (RD).



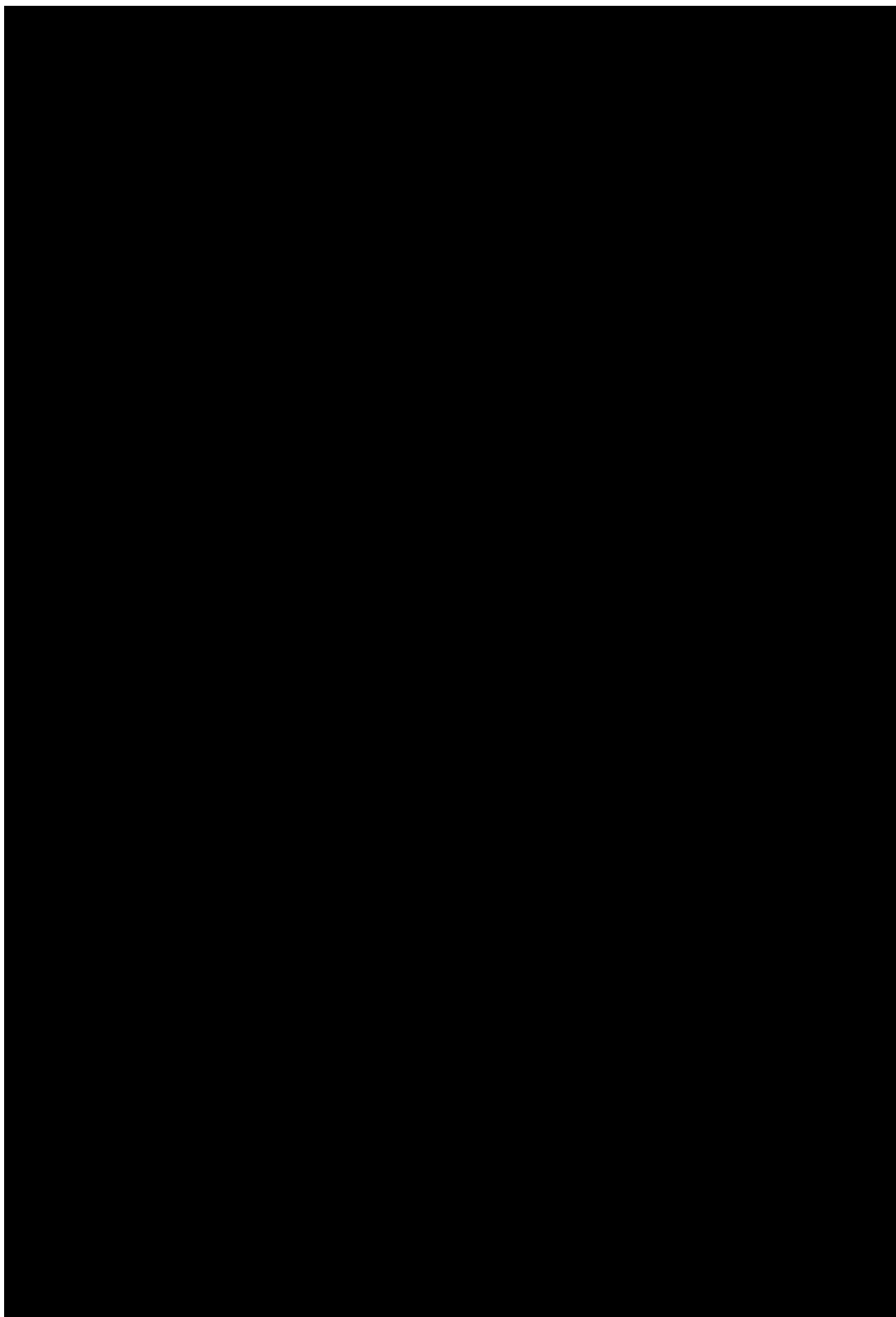
6.2.2.5 Zdarzenia niepożądane w populacji chorych w wieku ≥ 75 lat

Neutropenia w subpopulacji chorych w wieku ≥ 75 lat istotnie statystycznie częściej występowała w grupie LD w porównaniu do PD [REDACTED]
[REDACTED]

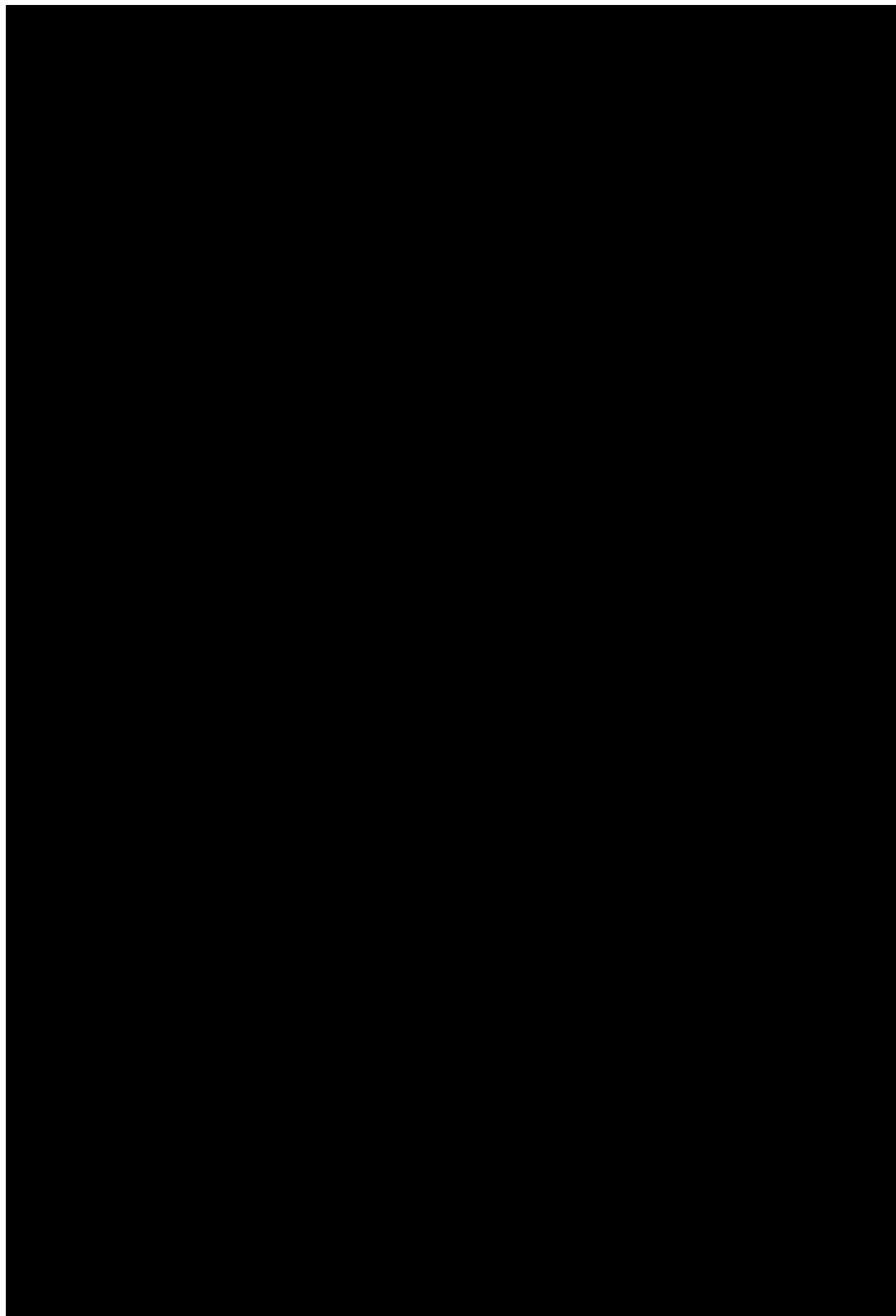
Tabela 87. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane w populacji chorych w wieku ≥75 lat.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95% CI]
neutropenia	2	43/39	██████████	█	██████████	█	██████
trombocytopenia	2	43/39	██████████	█	██████████	█	█
anemia	2	43/39	██████████	█	██████████	█	█
gorączka neutropeniczna	2	43/39	██████████	█	██████████	█	█
zakrzepica żył głębokich	2	43/39	██████████	█	██████████	█	█
zatorowość płucna	2	43/39	██████████	█	██████████	█	█
neuropatia	2	43/39	██████████	█	██████████	█	█
neuropatia obwodowa	2	43/39	██████████	█	██████████	█	█
zmęczenie	2	43/39	██████████	█	██████████	█	█
zab. żołądkowo-jelitowe	2	43/39	██████████	█	██████████	█	█

Rysunek 59. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku ≥ 75 lat (RR).



Rysunek 60. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku ≥ 75 lat (RD).



[Redacted]

7 Zestawienie wyników

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

7.2 Populacja chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia w porównaniu z deksametazonem.

Tabela 90. Ocena skuteczności: LD vs PD – zestawienie wyników dotyczących populacji chorych, u których stosowano wcześniej ≥ 1 schemat leczenia.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]	HR [95%CI]	p
TTP	2	353/351							
OS (MM-009)**	1	177/176							
OS (MM-010)**	1	176/175							
zgony po 48 mies. obserwacji	2	353/351							
zgony – analiza etapowa	2	353/351							
zgony spow. PD – analiza etapowa	2	353/351							
ORR	2	353/351							
CR	2	353/351							
nCR	2	353/351							
PR	2	353/351							
SD	2	353/351							
PD	2	353/351							
PD pow. przerw. leczenia	1	177/176							

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); nCR – prawie całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *near-complete response*); ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*).

* wynik w modelu efektów losowych; ** osobna analiza ze względu na wysoką heterogeniczność ($I^2=79\%$) pomiędzy badaniami MM-009 i MM-010.

Tabela 91. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD – zestawienie wyników dotyczących populacji chorych, u których stosowano wcześniej ≥1 schemat leczenia.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zdarzenia niepożądane ogółem							
ZN pow. przerw. leczenia	2	353/351					
ZN prow. do zgonu	2	353/351					
≥1 obniżenie dawki leku	1	177/175					
obniżenie dawki leku z powodu ZN	1	176/175					
obniżenie dawki deksametazonu	1	177/175					
Zdarzenia niepożądane 3 stopnia							
neutropenia	2	353/350					
anemia	2	353/350					
trombocytopenia	2	353/350					
gorączka neutropeniczna	2	353/350					
DVT (MM-009)**	1	177/175					
DVT (MM-010)**	1	176/175					
zatorowość płucna	2	353/350					
zakrzep lub zator	2	353/350					
biegunka	2	353/350					
zaparcia	2	353/350					
nudności	2	353/350					
niestrawność	1	177/175					
hiperglikemia	1	177/175					
hipokaliemia	1	177/175					
anoreksja	1	177/175					

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
utrata masy ciała	1	176/175					
neuropatia obwodowa	1	177/175					
parestezje	1	176/175					
niepokój	1	177/175					
bezsenna	2	353/350					
zawroty głowy	2	353/350					
ból głowy	2	353/350					
drżenie	2	353/350					
kaszel	1	176/175					
zapalenie nosogardzieli	2	353/350					
duszność	2	353/350					
astenia	2	353/350					
zmęczenie	2	353/350					
obrzęk obwodowy	2	353/350					
gorączka	2	353/350					
infekcje	2	353/350					
zakażenia górnych dróg oddechowych	2	353/350					
zapalenie płuc	1	177/175					
wysypka	1	177/175					
skurcze mięśni	2	353/350					
ból kości	1	176/175					
ból pleców	2	353/350					
ból stawów	2	353/350					

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia – analiza kliniczna

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
osłabienie mięśni	2	353/350					
Zdarzenia niepożądane 4 stopnia							
neutropenia	2	353/350					
anemia	2	353/350					
trombocytopenia	2	353/350					
gorączka neutropeniczna	2	353/350					
zakrzepica żył głębokich	1	176/175					
zatorowość płucna	2	353/350					
zakrzep lub zator	2	353/350					
zmęczenie	1	176/175					
duszność	2	353/350					
infekcje	2	353/350					
zapalenie płuc	1	177/175					
hiperglikemia	1	177/175					
hipokaliemia	1	177/175					
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości							
antybiotykoterapia	1	38/21					
terapia przeciwwirusowa	1	38/21					
terapia przeciwgrzybiczna	1	38/21					
zdarzenia zakrzepowe A	2	136/105					
zdarzenia zakrzepowe B	2	217/245					
VTE – wszystkie stopnie	2	353/351					
infekcje – wszystkie stopnie	1	177/175					

[REDACTED]

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
neuropatia obwodowa st. 2	2	353/351	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■
neuropatia obwodowa st. 3	2	353/351	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■

VTE – zakrzepica żył głębokich; ZN – zdarzenia niepożądane; A – subpopulacja chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe; B – subpopulacja chorych nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych.

* wynik w modelu efektów losowych; ** osobna analiza ze względu na wysoką heterogeniczność (I²=85%) pomiędzy badaniami MM-009 i MM-010.

8 Ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

9 Dyskusja

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 05 marca 2013 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (LD) w porównaniu z deksametazonem (PD). Łącznie odnaleziono 12 publikacji powiązanych z badaniami porównującymi preparaty LD i PD.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy populację stanowili chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej jeden schemat leczenia.

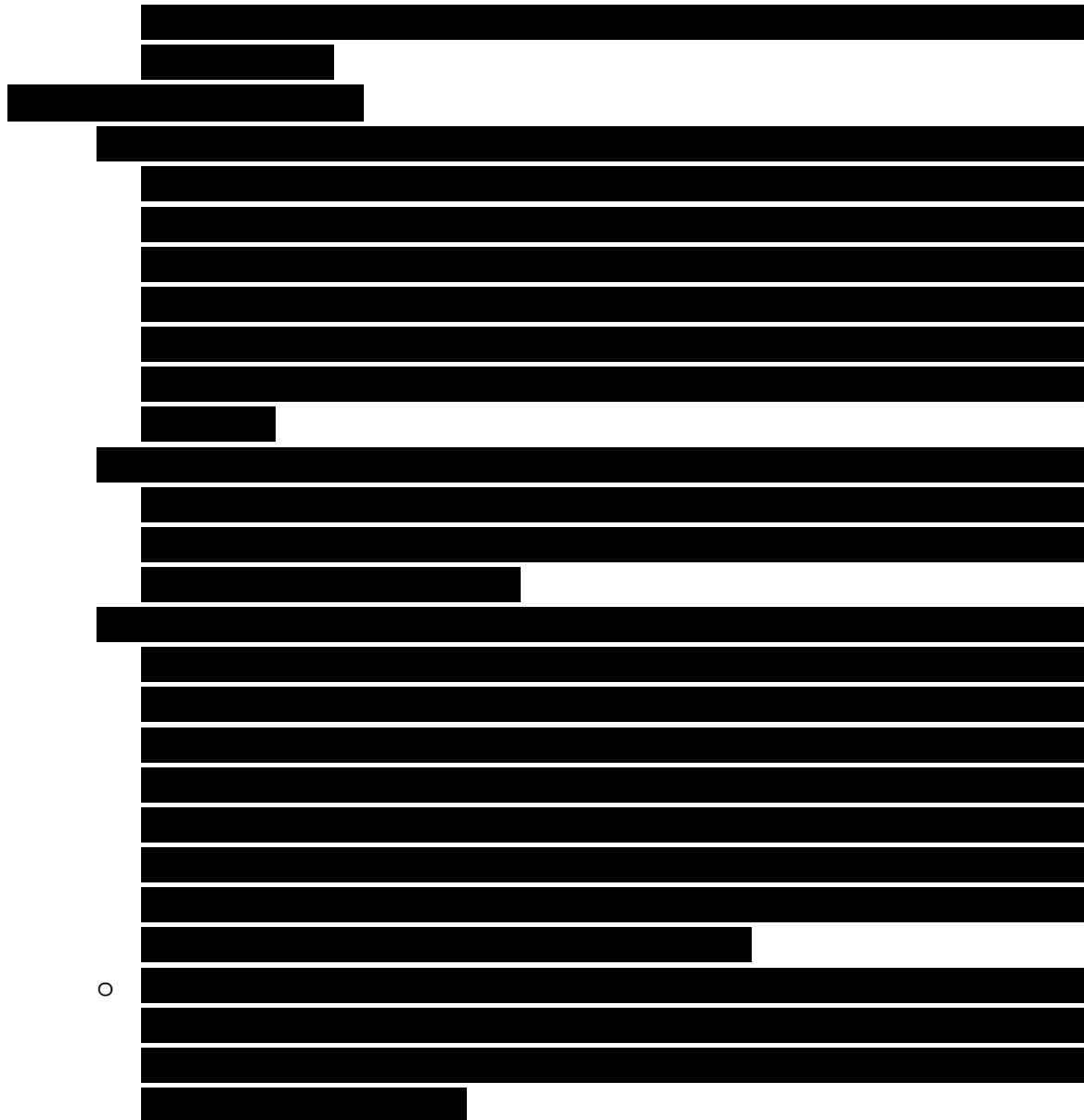
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do deksametazonu w populacji chorych, u których stosowano **uprzednio ≥ 1 schemat leczenia** wykazała:

- **ocena skuteczności:**
 - stosowanie LD spowodowało istotną statystycznie **redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby** o [redacted] w porównaniu do PD [redacted]; mediana **czasu do progresji choroby (TTP)** była istotnie statystycznie dłuższa w grupie LD w porównaniu do grupy PD (11,1-11,3 miesiąca vs 4,7 miesiąca, $p < 0,001$);
 - mediana **przeżycia bez progresji choroby (PFS)** w grupie LD była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu do grupy PD (11,1 miesiąca vs 4,6 miesiąca; $p < 0,001$);

• **ocena bezpieczeństwa:**

- **co najmniej 1 obniżenie dawki leku, obniżenie dawki leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz obniżenie dawki deksametazonu** występowało istotnie statystycznie częściej w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio [redacted])

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały z porównywalną częstością w grupie LD i PD;
- poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały z porównywalną częstością w grupie LD i PD;
- **neutropenia, trombocytopenia oraz gorączka neutropeniczna 3 stopnia** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: [redacted])

- **zakrzepica żył głębokich 3 stopnia** istotnie statystycznie częściej występowała w grupie LD w porównaniu do grupy PD na podstawie badania MM-009 [redacted]

[redacted] i z porównywalną częstością w obu grupach na podstawie badania MM-010;

- **zakrzep lub zator 3 stopnia** z istotnie statystycznie większą częstością występował w grupie LD w porównaniu do grupy PD [redacted]

- **hipokaliemia oraz infekcje 3 stopnia** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD niż PD (odpowiednio: [redacted])

-
- **neutropenia 4 stopnia** istotnie statystycznie częściej występowała w grupie LD w porównaniu do PD [REDACTED]
 - **zatorowość płucna** oraz **zakrzep lub zator 4 stopnia** z istotnie statystycznie większą częstością występowały w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: [REDACTED])
 - liczba chorych, u których wystąpiło **co najmniej 1 zdarzenie niepożądane ≥ 3 stopnia** była istotnie statystycznie większa w grupie LD w porównaniu do grupy PD [REDACTED]
 - **neutropenia, trombocytopenia** oraz **anemia ≥ 3 stopnia** z istotnie statystycznie większą częstością występowały w grupie LD w porównaniu do grupy PD (odpowiednio: [REDACTED])
 - **zakrzep lub zator** oraz **hipokaliemia ≥ 3 stopnia** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LD w porównaniu do PD (odpowiednio: [REDACTED])
 - **zakrzepica żył głębokich** oraz **infekcje niezależnie od stopnia ciężkości** występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie LD w porównaniu do grupy D (odpowiednio: [REDACTED])

11 Wnioski

Na podstawie 2 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i deksametazon oraz 3 opracowań wtórnych oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia w porównaniu do deksametazonu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W poniższych tabelach zestawiono wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych zgodnie z zaleceniami GRADE.³¹

W aneksie 12.2 przedstawiono kryteria oceny jakości dowodów ogółem oraz wag punktów końcowych.

Tabela 92. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

12 Aneks

12.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

12.2 Kryteria oceny według GRADE



Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowanego efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań			
wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)

Ograniczenia metodyki badań			
	Brak ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	Brak	Istotna niespójność	Bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Bezpośredniość			
	Brak różnic	Istotne różnice	Bardzo istotne różnice
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	Nie zaobserwowano	Istotny	Bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników	Brak	Duży	Bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócania wyników	Brak	Zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	Zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	Brak		Występuje
modyfikacja oceny jakości badań	0		+1

12.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W poszukiwaniu badań klinicznych w toku, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego literatury (patrz rozdział 3.1.1), przejrzano następujące bazy danych: clinicaltrials.gov, controlled-trials.com oraz stronę internetową producenta leku www.celgene.com (data odcięcia: 12.03.2013 r.; słowa kluczowe: XXXXXXXXXX).

Nie odnaleziono badań klinicznych w toku, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego literatury.

12.4 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	MM-009	Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. <i>N Engl J Med.</i> 2007 Nov 22;357(21):2133-42.
2	MM-010	Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. <i>N Engl J Med.</i> 2007 Nov 22;357(21):2123-32.
1	MM-009/010	Chanan-Khan AA, Lonial S, Weber D, Borrello I, Foà R, Hellmann A, Dimopoulos M, Swern AS, Knight R. Lenalidomide in combination with dexamethasone improves survival and time-to-progression in patients ≥ 65 years old with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Int J Hematol.</i> 2012 Aug;96(2):254-62.
2	MM-009/010	Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, Petrucci MT, Yu Z, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Leukemia.</i> 2009 Nov;23(11):2147-52.
3	MM-009/010	Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, Masliak Z, Reece D, Olesnyckyj M, Yu Z, Weber DM. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. <i>Cancer.</i> 2010 Aug 15;116(16):3807-14.
4	MM-009/010	Hazarika M, Rock E, Williams G, Dagher R, Sridhara R, Booth B, Farrell A, Justice R, Pazdur R. Lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma after one prior therapy. <i>Oncologist.</i> 2008 Oct;13(10):1120-7.
5	MM-009/010	Ishak KJ, Caro JJ, Drayson MT, Dimopoulos M, Weber D, Augustson B, Child JA, Knight R, Iqbal G, Dunn J, Shearer A, Morgan G. Adjusting for patient crossover in clinical trials using external data: a case study of lenalidomide for advanced multiple myeloma. <i>Value Health.</i> 2011 Jul-Aug;14(5):672-8.
6	MM-009/010	Meijer E, Sonneveld P. Hematology: Lenalidomide plus dexamethasone is effective in multiple myeloma. <i>Nat Rev Clin Oncol.</i> 2009 May;6(5):247-8.
7	MM-009/010	San-Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, Rajkumar SV, Siegel D, Bravo ML, Olesnyckyj M, Knight RD, Zeldis JB, Harousseau JL, Weber DM. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2011 Feb;11(1):38-43.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
8	MM-009/010	Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, Belch A, Prince MH, San Miguel JF, Facon T, Olesnyckyj M, Yu Z, Zeldis JB, Knight RD, Dimopoulos MA. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Eur J Haematol.</i> 2009 Jun;82(6):426-32.
9	MM-009/010	Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, Rajkumar SV, Yu Z, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. <i>Blood.</i> 2008 Dec 1;112(12):4445-51.
10	MM-009/010	Zangari M, Tricot G, Polavaram L, Zhan F, Finlayson A, Knight R, Fu T, Weber D, Dimopoulos MA, Niesvizky R, Fink L. Survival effect of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and high-dose dexamethasone. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 Jan 1;28(1):132-5.
Badania wtórne		
1	Carrier 2011	Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. <i>J Thromb Haemost.</i> 2011;9(4):653-63.
2	Scott 2011	Scott LJ, Lyseng-Williamson KA. Lenalidomide: a review of its use in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Drugs.</i> 2011 Mar 26;71(5):625-49.
3	PenTAG	Hoyle M, Rogers G, Garside R, Moxham T, Stein K. The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy: an evidence review of the submission from Celgene. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) 2008.

12.5 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne - brak		
Badania wtórne		
1	Alegre A, Vicuña I, Aguado B. Safety and efficacy of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Clin Med Insights Oncol.</i> 2012;6:1-10.	brak cech przeglądu systematycznego
2	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Lenalidomide (Revlimid®) for multiple myeloma Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 0908. 2008.	brak cech przeglądu systematycznego
3	Andersson PO, Blimark C, Veskovski L, Strandell A, Samuelsson O, Svanberg T, Liljegren A. Lakemedelsbehandling vid relaps av myelom; bortezomib, lenalidomid, talidomid. [Treatment in relapsed multiple myeloma; bortezomib, lenalidomide, thalidomide] Gothenburg: The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum). HTA-rapport 2011:32. 2011.	opracowanie dostępne w języku szwedzkim
4	Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. <i>Lancet Oncol.</i> 2003 May;4(5):293-304.	brak analizowanej interwencji
5	Kumar A, Galeb S, Djulbegovic B. Treatment of patients with multiple myeloma: an overview of systematic reviews. <i>Acta Haematol.</i> 2011;125(1-2):8-22.	brak analizowanej interwencji w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego
6	Messori A, Maratea D, Nozzoli C, Bosi A. The role of bortezomib, thalidomide and lenalidomide in the management of multiple myeloma: an overview of clinical and economic information. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2011 Apr;29(4):269-85.	brak cech przeglądu systematycznego (wyszukiwanie w 1 bazie danych)
7	National Institute for Health and Clinical Excellence. Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance 171. 2009	brak cech przeglądu systematycznego
8	NHSC. Lenalidomide (Revlimid) for relapsed and/or refractory multiple myeloma - horizon scanning review Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2005	brak cech przeglądu systematycznego
9	Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Bardach A, Lopez A, Regueiro A, Glujovsky D, Aruj P, Calcagno J. Effectiveness of lenalidomide	opracowanie dostępne w języku hiszpańskim

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	in multiple myeloma patients. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Informe de Respuesta Rapida No.142. 2008	
10	Wang H, Halida Y, Wu TX. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2011;11(2):187-194.	opracowanie dostępne w języku chińskim
11	Wheatley K, Howman A, Brookes C, Stowe R, Handley K, Djulbegovic B. Thalidomide, lenalidomide and their analogues, as therapy for multiple myeloma. The Cochrane Library. 2011. doi: 10.1002/14651858.CD009011	dostępny jedynie protokół z badania

12.6 Krytyczna ocena badań

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę 2 badań RCT oraz 3 opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

MM-009					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III z randomizacją	48 ośrodków (44 z USA i 4 z Kanady)	chorzy w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia N = 353* <u>Horyzont czasowy:</u> 17,6 miesiąca**	<ul style="list-style-type: none"> LD, n=177 PD, n=176 Dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> L: 25 mg doustnie w dniach 1-21 i 7 dni przerwy w każdym 28-dniowym cyklu D: 40 mg doustnie w dniach 1-4, 9-12, 17-20 przez 4 pierwsze 28-dniowe cykle, następnie 40 mg doustnie w dniach 1-4 w kolejnych 28-dniowych cyklach (≥ 5) P: doustnie w dniach 1-21 w każdym 28-dniowym cyklu LD, PD podawano do czasu wystąpienia progresji choroby lub ciężkiego działania niepożądanego 	<ul style="list-style-type: none"> czas do progresji choroby (TTP) przeżycie całkowite (OS) zgony przeżycie bez progresji choroby (PFS) czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) częstość odpowiedzi na leczenie zdarzenia niepożądane (ZN) 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 4
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat z progresją szpiczaka mnogiego po zastosowaniu wcześniej co najmniej jednego schematu leczenia mierzalne parametry choroby (poziom białka M w osoczu $\geq 0,5$ g/dl lub poziom białka Bence-Jonesa w moczu $\geq 0,2$ g/d) stopień sprawności wg ECOG ≤ 2 poziom AspAT lub ALAT w osoczu ≤ 3-krotność górnej granicy normy stężenie bilirubiny w osoczu ≤ 2-krotność górnej granicy normy poziom kreatyniny w osoczu $< 2,5$ mg/dl (221 $\mu\text{mol/l}$) absolutna liczba neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$ liczba płytek krwi $> 75\ 000/\text{mm}^3$ dla pacjentów z mniej niż 50% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym oraz $> 30\ 000/\text{mm}^3$ dla pacjentów $\geq 50\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym kobiety w wieku rozrodczym ze zgodą na używanie środków antykoncepcyjnych, negatywnym wynikiem testu ciążowego przed włączeniem do badania oraz zgodą na wykonanie testu ciążowego co 4 tygodnie w czasie trwania badania oraz 4 tygodnie po ukończeniu badania 			<ul style="list-style-type: none"> oporność na leczenie deksametazonem (progresja choroby podczas poprzedniej terapii deksametazonem w wysokich dawkach, tj. całkowita dawka miesięczna > 200 mg) 		
komentarz					
* w analizie bezpieczeństwa w grupie deksametazonu nie zachowano reguły ITT (oceniono 175 zamiast 176 chorych); ** dodatkowo przedstawiono wyniki badań MM-009 i MM-010 łącznie po 17,5-miesięcznym oraz 48-miesięcznym okresie obserwacji na podstawie publikacji Dimopoulos 2009.					

ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; ECOG - skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*.

MM-010					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III z randomizacją	48 ośrodków (44 z USA i 4 z Kanady)	chorzy w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia N = 351 <u>Horyzont czasowy:</u> 16,4 miesięcy*	<ul style="list-style-type: none"> LD, n=176 PD, n=175 Dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> L: 25 mg doustnie w dniach 1-21 i 7 dni przerwy w każdym 28-dniowym cyklu D: 40 mg doustnie w dniach 1-4, 9-12, 17-20 przez 4 pierwsze 28-dniowe cykle, następnie 40 mg doustnie w dniach 1-4 w kolejnych 28-dniowych cyklach (≥ 5) P: doustnie w dniach 1-21 w każdym 28-dniowym cyklu LD, PD podawano do czasu wystąpienia progresji choroby lub ciężkiego działania niepożądanego 	<ul style="list-style-type: none"> czas do progresji choroby (TTP) przeżycie całkowite (OS) zgony przeżycie bez progresji choroby (PFS) czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) częstość odpowiedzi na leczenie zdarzenia niepożądane (ZN) 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 3
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia mierzalne parametry choroby (poziom białka M w osoczu $\geq 0,5$ g/dl lub poziom białka Bence-Jonesa w moczu $\geq 0,2$ g/d) stopień sprawności wg ECOG ≤ 2 poziom AspAT lub ALAT w osoczu ≤ 3-krotność górnej granicy normy stężenie bilirubiny w osoczu ≤ 2-krotność górnej granicy normy poziom kreatyniny w osoczu $< 2,5$ mg/dl (221 $\mu\text{mol/l}$) absolutna liczba neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$ liczba płytek krwi $> 75\ 000/\text{mm}^3$ dla pacjentów z mniej niż 50% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym oraz $> 30\ 000/\text{mm}^3$ dla pacjentów $\geq 50\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym kobiety w wieku rozrodczym ze zgodą na używanie środków antykoncepcyjnych, negatywnym wynikiem testu ciąży przed włączeniem do badania oraz zgodą na wykonanie testu ciąży co 4 tygodnie w czasie trwania badania oraz 4 tygodnie po ukończeniu badania 			<ul style="list-style-type: none"> progresja choroby podczas wcześniejszej terapii deksametazonem w wysokich dawkach (całkowita dawka miesięczna > 200 mg) nadwrażliwość lub niekontrolowane skutki uboczne związane z uprzednim stosowaniem talidomidu lub deksametazonu 		
komentarz					
* dodatkowo przedstawiono wyniki badań MM-009 i MM-010 łącznie po 17,5-miesięcznym oraz 48-miesięcznym okresie obserwacji na podstawie publikacji Dimopoulos 2009.					

ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; ECOG - skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*.



Carrier 2011				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	RCT, prospektywne kohortowe	chorzy z nowo rozpoznany lub opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim	<ul style="list-style-type: none"> • schematy z talidomidem • schematy z lenalidomidem 	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia zakrzepowo-zatorowe
Przeszukane bazy danych, data odcięcia, słowa kluczowe			Włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> • bazy MEDLINE (1950 - styczeń 2010), EMBASE (1980 - styczeń 2010) i Health Star (1999 - styczeń 2010) za pomocą interfejsu OVID; dodatkowo ręcznie przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień, abstrakty konferencyjne <i>American Society of Hematology</i> (2005-2009) i inne potencjalnie istotne artykuły i przeglądy; podano odnośnik do pełnej strategii wyszukiwania badań 			<ul style="list-style-type: none"> • 71 badań: 10 dotyczących schematów skojarzonych z lenalidomidem i 61 - z talidomidem 	
komentarz				
-				

Scott 2011				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny	doniesienia z udziałem chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem	chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim leczeni lenalidomidem	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid i schematy skojarzone z lenalidomidem 	<ul style="list-style-type: none"> • właściwości farmakodynamiczne, właściwości farmakokinetyczne, skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo, tolerancja, dawkowanie, sposób podania, parametry farmakoekonomiczne lenalidomidu
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE, EMBASE, AdisBase, rejestry/bazy badań klinicznych, Internet (w tym m.in. strony internetowe regionalnych agencji regulacyjnych i producenta), referencje odnalezionych doniesień, informacje od producenta leku; bazy danych przeszukiwano w okresie od 1996 do 1 marca 2011 (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania) za pomocą słów kluczowych 'lenalidomide' and ('myeloma' or 'multiple myeloma') 			<ul style="list-style-type: none"> • MM-009, MM-010, MM016 i inne doniesienia zawierające informacje o lenalidomidzie 	
komentarz				
-				

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia – analiza kliniczna

PenTAG 2011				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny	badania RCT, przeglądy systematyczne	chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio ≥1 schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem • deksametazon • bortezomib 	<ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji choroby (TTP) • przeżycie całkowite (OS) • odpowiedź na leczenie (RR) • jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) • zdarzenia niepożądane (ZN)
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> • EMBASE, MEDLINE In-Process and Old Medline, The Cochrane Library, ISI Science Citation InDex Web of Knowledge, ISI Biosis Preview, ISI Proceedings, National Research Register (NRR), Current Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, American Society of Haematology (ASH), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Haematology Association (EHA), Celgene Company literature 			<ul style="list-style-type: none"> • MM-009, MM-010, • APEX 	
komentarz				
Krytyczna ocena dokumentów złożonych przez producenta lenalidomidu (Celgene) do NICE przez Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG).				

Spis tabel

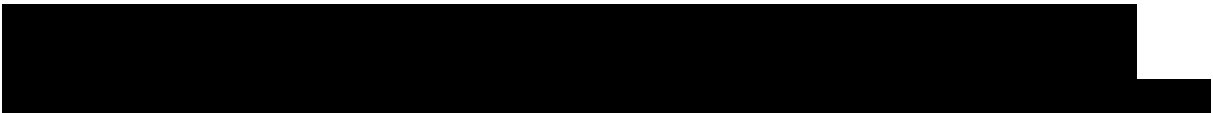
Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	18
Tabela 2. Liczba zachorowań (1) i liczba zgonów (2) na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2010 w Polsce.....	19
Tabela 3. Liczba chorych z rozpoznaniem C.90.0 w Polsce na podstawie danych NFZ.....	20
Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.03.2013 r.	23
Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 05.03.2013 r.	25
Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 05.03.2013 r.....	27
Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	37
Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.....	40
Tabela 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	41
Tabela 10. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.	42
Tabela 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych MM-009 i MM-010.....	45
Tabela 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych MM-009 i MM-010 cd.	45
Tabela 13. Zestawienie punktów końcowych.	46
Tabela 14. Chorzy, którzy nie ukończyli badania.....	48
Tabela 15. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: zgony.....	52
	
Tabela 17. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia, analiza etapowa.....	53
Tabela 18. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia, połączone wyniki badań MM-009 i MM-010.....	53
Tabela 19. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie ogółem, analiza w subpopulacjach chorych.	54
Tabela 20. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie ogółem, analiza w subpopulacjach chorych cd.....	54

Tabela 21. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie, analiza w subpopulacjach chorych leczonych i nieleczonych uprzednio talidomidem.....	55
Tabela 22. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych z odpowiedzią SD lub lepszą, u których nigdy nie obserwowano progresji choroby podczas terapii talidomidem.	55
Tabela 23. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych z odpowiedzią SD lub lepszą, u których obserwowano progresję choroby podczas terapii talidomidem.	56
Tabela 24. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych, u których obserwowano progresję choroby podczas terapii talidomidem i brak odpowiedzi na leczenie talidomidem.	56
Tabela 30. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do progresji choroby (TTP), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.....	64
Tabela 31. Wyniki metaanalizy LD vs PD – czas do progresji choroby (TTP), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.....	64
Tabela 32. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do progresji choroby (TTP), analiza etapowa w subpopulacjach chorych leczonych wcześniej za pomocą 1 schematu leczenia, leczonych i nieleczonych wcześniej za pomocą talidomidu, bortezomibu, transplantacji komórek macierzystych.	66
Tabela 33. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do progresji choroby (TTP), połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: populacja całkowita oraz subpopulacje chorych wcześniej leczonych i nieleczonych talidomidem.....	67
Tabela 34. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do progresji choroby (TTP), subpopulacje chorych leczonych wcześniej talidomidem.	67
Tabela 35. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do progresji choroby (TTP), subpopulacje chorych w wieku <65 lat, 65-74 lat, ≥75 lat.	68
Tabela 36. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: przeżycie bez progresji choroby (PFS), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych oraz w subpopulacjach chorych leczonych i nieleczonych wcześniej talidomidem.	68
Tabela 37. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: przeżycie bez progresji choroby (PFS), subpopulacje chorych leczonych wcześniej talidomidem.	69

Tabela 38. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: przeżycie bez progresji choroby (PFS), subpopulacje chorych w wieku <65 lat, 65-74 lat, ≥75 lat.	69
Tabela 39. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: przeżycie całkowite (OS), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.	70
Tabela 40. Wyniki metaanalizy LD vs PD – przeżycie całkowite (OS), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.	70
Tabela 41. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: przeżycie całkowite (OS), analiza etapowa w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem.	71
Tabela 42. Wyniki metaanalizy LD vs PD – przeżycie całkowite (OS), analiza etapowa w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem.	71
Tabela 43. P Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: przeżycie całkowite (OS), połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: populacja całkowita oraz subpopulacje chorych leczonych i nieleczonych uprzednio talidomidem.	72
Tabela 44. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: subpopulacje chorych w wieku <65 lat, 65-74 lat, ≥75 lat.	73
Tabela 45. Wyniki metaanalizy LD vs PD – zgony.	74
Tabela 46. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do odpowiedzi na leczenie (TTR), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.	77
Tabela 47. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR) na podstawie połączonych wyników badań MM-009 i MM-010.	77
Tabela 48. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.	78
Tabela 49. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), połączone wyniki badań MM-009 i MM-010: całkowita populacja chorych oraz subpopulacje chorych leczonych i nieleczonych uprzednio talidomidem.	78
Tabela 50. Ocena skuteczności LD vs PD – zestawienie wyników: czas do progresji choroby (TTP), subpopulacje chorych leczonych wcześniej talidomidem.	79
Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – odpowiedź na leczenie, analiza etapowa w całkowitej populacji chorych.	80
Tabela 52. Wyniki metaanalizy LD vs PD – odpowiedź na leczenie, połączone wyniki badań MM-009 i MM-010 po 17,5 miesiącach obserwacji.	84
Tabela 53. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – odpowiedź na leczenie, analiza etapowa w subpopulacjach chorych, u których wcześniej stosowano 1 schemat leczenia, ≥2 schematy leczenia, leczonych lub nieleczonych uprzednio talidomidem, bortezomibem, za pomocą transplantacji komórek macierzystych, z poziomem β 2-mikroglobuliny <2,5 mg/l i ≥2,5 mg/l, w wieku <65 lat, 65-74 lat oraz ≥75 lat.	87
Tabela 54. Wyniki metaanalizy LD vs PD – odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i brak progresji choroby podczas terapii talidomidem.	96

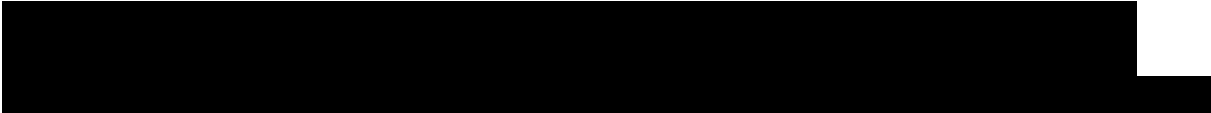
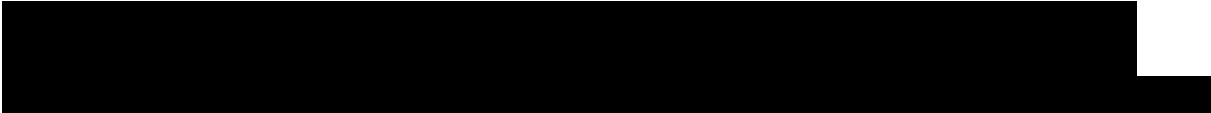
Tabela 55. Wyniki metaanalizy LD vs PD – odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i progresję choroby (PD) podczas terapii talidomidem.....	99
Tabela 56. Wyniki metaanalizy LD vs PD – odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano brak odpowiedzi na leczenie talidomidem i progresję choroby podczas terapii talidomidem.....	103
	
	
Tabela 59. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia.....	111
Tabela 60. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia.....	111
Tabela 61. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia.....	112
Tabela 62. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia cd.....	112
Tabela 63. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia cd.....	113
Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia cd.....	113
Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 4 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia.....	114
Tabela 66. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 4 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia cd.....	114
Tabela 67. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia.....	115
Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia w populacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 1 schemat leczenia.....	116
Tabela 69. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem.....	116

Tabela 70. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio talidomidem.....	117
Tabela 71. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku <65 lat.....	117
Tabela 72. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku 65-74 lat.....	117
Tabela 73. Ocena bezpieczeństwa LD vs PD – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku ≥75 lat.....	118



Tabela 77. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane ogółem.	129
Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.	132
Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane 3 stopnia.	136
Tabela 80. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane 4 stopnia.	149
Tabela 81. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia.	155
Tabela 82. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane wszystkich stopni.	159
Tabela 83. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem.....	163
Tabela 84. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane w populacji chorych nieleczonych uprzednio talidomidem.....	167
Tabela 85. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku <65 lat.....	171
Tabela 86. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane w populacji chorych w wieku 65-74 lat.....	175
Tabela 87. Wyniki porównania pośredniego LD vs PD – zdarzenia niepożądane w populacji chorych w wieku ≥75 lat.....	179
Tabela 88. Ocena skuteczności: LD vs PD – zestawienie wyników dotyczących subpopulacji chorych, u których stosowano uprzednio ≥2 schematy leczenia.	183
Tabela 89. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD – zestawienie wyników dotyczących subpopulacji chorych, u których stosowano wcześniej ≥2 schematy leczenia.	184
Tabela 90. Ocena skuteczności: LD vs PD – zestawienie wyników dotyczących populacji chorych, u których stosowano wcześniej ≥1 schemat leczenia.....	186

Tabela 91. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD – zestawienie wyników dotyczących populacji chorych, u których stosowano wcześniej ≥ 1 schemat leczenia.....	187
Tabela 92. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.....	207

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM/PRISMA)..... 34

Rysunek 4. Ocena skuteczności: LD vs PD. Czas do progresji choroby (TTP), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych (HR)..... 64

Rysunek 5. Ocena skuteczności: LD vs PD. Przeżycie całkowite (HR), analiza etapowa w całkowitej populacji chorych..... 71

Rysunek 6. Ocena skuteczności: LD vs PD. Przeżycie całkowite (HR), analiza etapowa w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem..... 72

Rysunek 7. Ocena skuteczności: LD vs PD. Zgony (RR)..... 75

Rysunek 8. Ocena skuteczności: LD vs PD. Zgony (RD)..... 76

Rysunek 9. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, analiza etapowa w całkowitej populacji chorych (RR)..... 81

Rysunek 10. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, analiza etapowa w całkowitej populacji chorych (RD)..... 82

Rysunek 11. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, połączone wyniki badań MM-009 i MM-010 po 17,5 miesiącach obserwacji (RR)..... 85





Rysunek 12. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, połączone wyniki badań MM-009 i MM-010 po 17,5 miesiącach obserwacji (RD)..... 86

Rysunek 13. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie ogółem, analiza etapowa w subpopulacjach chorych, u których wcześniej stosowano 1 schemat leczenia, leczonych lub nieleczonych uprzednio talidomidem oraz bortezomibem (RR)..... 89

Rysunek 14. Ocena skuteczności: LD vs PD. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie ogółem, analiza etapowa w subpopulacjach chorych, u których wcześniej stosowano 1 schemat leczenia, leczonych lub nieleczonych uprzednio talidomidem oraz bortezomibem (RD)..... 90

Rysunek 15. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie ogółem, analiza etapowa w subpopulacjach chorych leczonych lub nieleczonych wcześniej za pomocą transplantacji komórek macierzystych, z poziomem β 2-mikroglobuliny $<2,5$ mg/l i $\geq 2,5$ mg/l, w wieku <65 lat, 65-74 lat oraz ≥ 75 lat (RR)..... 91

Rysunek 16. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie ogółem, analiza etapowa w subpopulacjach chorych leczonych lub nieleczonych wcześniej za pomocą transplantacji komórek macierzystych, z poziomem β 2-mikroglobuliny $<2,5$ mg/l i $\geq 2,5$ mg/l, w wieku <65 lat, 65-74 lat oraz ≥ 75 lat (RD)..... 92

Rysunek 17. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, analiza etapowa w subpopulacjach chorych leczonych lub nieleczonych wcześniej za pomocą talidomidu (RR).	93
Rysunek 18. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, analiza etapowa w subpopulacjach chorych leczonych lub nieleczonych wcześniej za pomocą talidomidu (RD).	94
Rysunek 19. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i brak progresji choroby podczas terapii talidomidem (RR).	97
Rysunek 20. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i brak progresji choroby podczas terapii talidomidem (RD).	98
Rysunek 21. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i progresję choroby (PD) podczas terapii talidomidem (RR).	100
Rysunek 22. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano co najmniej stabilizację choroby (SD) i progresję choroby (PD) podczas terapii talidomidem (RD).	101
Rysunek 23. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano brak odpowiedzi na leczenie talidomidem i progresję choroby podczas terapii talidomidem (RR).	104
Rysunek 24. Ocena skuteczności: LD vs PD. Odpowiedź na leczenie, subpopulacja chorych, u których obserwowano brak odpowiedzi na leczenie talidomidem i progresję choroby podczas terapii talidomidem (RD).	105
	
	
	
	
Rysunek 29. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane ogółem (RR).	130
Rysunek 30. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).	131
Rysunek 31. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (RR).	133
Rysunek 32. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (RD).	134
Rysunek 33. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia (RR).	138
Rysunek 34. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia (RD).	139

Rysunek 35. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RR).....	140
Rysunek 36. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RD).....	141
Rysunek 37. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RR).....	142
Rysunek 38. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RD).....	143
Rysunek 39. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RR).....	144
Rysunek 40. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 Stopnia cd (RD).....	145
Rysunek 41. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RR).....	146
Rysunek 42. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 3 stopnia cd (RD).....	147
Rysunek 43. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 4 stopnia (RR).....	150
Rysunek 44. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 4 stopnia (RD).....	151
Rysunek 45. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 4 stopnia cd (RR).....	152
Rysunek 46. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane 4 stopnia cd (RD).....	153
Rysunek 47. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (RR).....	156
Rysunek 48. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (RD).....	157
Rysunek 49. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane wszystkich stopni (RR).....	160
Rysunek 50. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane wszystkich stopni (RD).....	161
Rysunek 51. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem (RR).....	164
Rysunek 52. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych leczonych uprzednio talidomidem (RD).....	165
Rysunek 53. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio talidomidem (RR).....	168
Rysunek 54. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio talidomidem (RD).....	169
Rysunek 55. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku <65 lat (RR).....	172
Rysunek 56. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku <65 lat (RD).....	173

Rysunek 57. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku 65-74 lat (RR).....	176
Rysunek 58. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku 65-74 lat (RD).	177
Rysunek 59. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku ≥ 75 lat (RR).....	180
Rysunek 60. Ocena bezpieczeństwa: LD vs PD. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych w wieku ≥ 75 lat (RD).....	181

Piśmiennictwo

- ¹ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
- ² Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.
- ³ Jurczyszyn A. Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego. Kraków 2011.
- ⁴ Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 rok. Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytowe. http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011__09_Szpiczak_plazmocytowy.pdf [04.03.2013].
- ⁵ Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:25-35.
- ⁶ Raporty na podstawie danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. <http://85.128.14.124/krn/> [04.03.2013].
- ⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-3/2012. Warszawa, luty 2013.
- ⁸ Wewnętrzne dane Wnioskodawcy.
- ⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. [10.05.2013].
- ¹⁰ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format.
- ¹¹ U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [05.03.2013].
- ¹² Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [05.03.2013].
- ¹³ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- ¹⁴ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1.4 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- ¹⁵ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- ¹⁶ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ¹⁷ ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza problemu decyzyjnego. ██████████, maj 2013.
- ¹⁸ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [06.03.2013]

- ¹⁹ European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/> [06.03.2013]
- ²⁰ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) <http://www.urpl.gov.pl/> [06.03.2013].
- ²¹ European Medicines Agency (EMA). Revlimid: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf [04.03.2013]
- ²² Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Pabi-Dexamethason: Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf> [04.03.2013].
- ²³ Zamagni E, Brioli A, Tacchetti P, Zannetti B, Pantani L, Cavo M. Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(3):209-19.
- ²⁴ Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Brinchen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orłowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):414-23.
- ²⁵ Alegre A, Vicuña I, Aguado B. Safety and efficacy of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Med Insights Oncol.* 2012;6:1-10.
- ²⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA171: Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. Październik 2010.
- ²⁷ Scottish Medicines Consortium (SMC). <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [04.03.2013].
- ²⁸ Haute Autorité de Santé (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil [04.03.2013].
- ²⁹ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> [04.03.2013].
- ³⁰ Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC). <http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac> [04.03.2013].
- ³¹ Atkins D, Best D, Briss PA i wsp.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;19(328):1490.