

**Talidomid (Thalidomide Celgene®)
w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
w I linii leczenia szpiczaka mnogiego**

Analiza kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

czerwiec 2012

Autorzy raportu:

[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]: 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] Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza kliniczna. [REDACTED] czerwiec 2012.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania talidomidu (Thalidomide Celgene®, Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu z terapią skojarzoną melfalanem i prednizonem (MP) oraz terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem (MPB).

Wybór komparatorów podyktowany był obecną praktyką kliniczną i wspólnymi europejskimi oraz amerykańskimi wytycznymi postępowania w leczeniu szpiczaka mnogiego. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza problemu decyzyjnego. ██████████ czerwiec 2012.).

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 przeprowadzono dwuetapowo. W pierwszym etapie poszukiwano badań bezpośrednio porównujących analizowane terapie. W drugim etapie poszukiwano badań dających możliwość porównania pośredniego dla terapii, dla których nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head*.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej talidomidu z melfalanem i prednizonem oceniano jedynie na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Do analizy włączono badania, w których talidomid był stosowany niezależnie od schematu dawkowania i wielkości poszczególnych dawek.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 14 maja 2012 r. zidentyfikowano 7 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu z terapią skojarzoną melfalanem i prednizonem. W wyniku dodatkowego wyszukiwania z datą odcięcia 1 czerwca 2012 r. zidentyfikowano 1 badanie RCT porównujące MPB i MP, na podstawie którego przeprowadzono porównanie pośrednie terapii skojarzonych talidomidu oraz bortezomibu z melfalanem i prednizonem. Łącznie odnaleziono 9 publikacji powiązanych z badaniami porównującymi schematy MPT i MP oraz 9 publikacji powiązanych z badaniem VISTA porównującym schematy MPB i MP.

██████████
██████████
██████████

[REDACTED]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w porównaniu z terapią skojarzoną **melfalanem i prednizonem** w oparciu o badania [REDACTED] wykazała:

- **ocena skuteczności (populacja ITT):**

- istotnie statystycznie zmniejszenie **ryzyka zgonu** w grupie MPT w porównaniu do grupy MP wyniosło [REDACTED]
- istotnie statystycznie zmniejszenie **ryzyka progresji choroby** w grupie MPT w porównaniu do grupy MP wyniosło [REDACTED]
- istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowała **CR** [REDACTED]

- **ocena bezpieczeństwa** [REDACTED]

- istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **ZN powodujące przerwanie leczenia oraz ZN powodujące obniżenie dawkowania leków** wszystkich stopni [REDACTED]
- istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **zdarzenia zakrzepowo-zatorowe łącznie 3 lub 4 stopnia toksyczności** [REDACTED]
- istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MP występowała **neutropenia, senność/zmęczenie/zawroty głowy oraz ZN niehematologiczne łącznie 3 lub 4 stopnia** [REDACTED]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w porównaniu z terapią skojarzoną **melfalanem i prednizonem** w populacji całkowitej w oparciu o [REDACTED] wykazała:

- **ocena skuteczności (populacja ITT):**

- w grupie MPT w porównaniu do grupy MP wykazano istotną statystycznie [REDACTED] redukcję **ryzyka zgonu** [REDACTED]
- w grupie MPT w porównaniu do grupy MP wykazano istotną statystycznie [REDACTED] redukcję **ryzyka progresji choroby** [REDACTED]
- analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższy **czas do progresji choroby** w grupie MPT w porównaniu do grupy MP, odpowiadający [REDACTED] redukcji ryzyka względnego [REDACTED]

- analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższe przeżycie po progresji choroby w grupie MP w porównaniu do MPT, odpowiadające [REDACTED] zwiększeniu ryzyka względnego [REDACTED]
- CR występowała istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP [REDACTED]
[REDACTED]
 - **ocena bezpieczeństwa (populacja ITT; badania IFM 99-06 i NMSG – chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku):**
 - **ZN łącznie 3 lub 4 stopnia, ZN powodujące przerwanie leczenia** wszystkich stopni oraz **ZN powodujące obniżenie dawkowania leków** wszystkich stopni istotnie statystycznie częściej występowały w grupie MPT w porównaniu do grupy MP [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
 - spośród zaburzeń hematologicznych 3 lub 4 stopnia **neutropenia** istotnie statystycznie częściej występowała w grupie MPT niż w grupie MP [REDACTED]
[REDACTED]
 - spośród zaburzeń układu krążenia 3 lub 4 stopnia toksyczności istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **zdarzenia zakrzepowo-zatorowe łącznie** [REDACTED] **zakrzepica żył głębokich** występowała częściej w grupie MPT niż MP [REDACTED]
[REDACTED]
 - spośród zaburzeń neurologicznych 3 lub 4 stopnia istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **neuropatia obwodowa** oraz **senność/zmęczenie/zawroty głowy** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] **zaburzenia neurologiczne łącznie** występowały częściej w grupie MPT niż MP [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w porównaniu z terapią skojarzoną **bortezomibem, melfalanem i prednizonem** w oparciu o [REDACTED]

[REDACTED] wykazała:

- **ocena skuteczności (populacja ITT):**
 - przeżycie całkowite było porównywalne w grupie MPT i MPB [REDACTED]
- **ocena bezpieczeństwa** [REDACTED]
 - **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia** niezależnie od stopnia toksyczności istotnie statystycznie częściej występowały w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB [REDACTED]
 - istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała **neutropenia** 3 lub 4 stopnia toksyczności [REDACTED]
 - częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała **neuropatia obwodowa** 3 lub 4 stopnia [REDACTED]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w porównaniu z terapią skojarzoną **bortezomibem, melfalanem i prednizonem** w populacji całkowitej w oparciu o [REDACTED]

[REDACTED] wykazała:

- **ocena skuteczności (populacja ITT):**
 - przeżycie całkowite (OS) było porównywalne w grupach MPT i MPB [REDACTED]
 - czas do progresji choroby (TTP) był porównywalny w grupach MPT i MPB [REDACTED]
- **ocena bezpieczeństwa (populacja ITT; badanie IFM 99-06, NMSG i VISTA – chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku):**
 - **zdarzenia niepożądane łącznie** 3 lub 4 stopnia częściej występowały w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB [REDACTED]
 - **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB [REDACTED]
 - istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała **neutropenia** 3 lub 4 stopnia [REDACTED]

- o częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowały **zdarzenia zakrzepowo-zatorowe 3 lub 4 stopnia**
- o częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała neuropatia obwodowa 3 lub 4 stopnia

Wnioski

Na podstawie 7 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównujących schematy MPT i MP, 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego porównującego schematy MPB i MP oraz 9 opracowań wtórnych oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Słowa kluczowe

talidomid, I linia leczenia, szpiczak mnogi, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	11
Spis treści	12
Skróty i akronimy	15
1 Cel analizy efektywności klinicznej	17
2 Analiza problemu decyzyjnego	18
2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	19
2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania	20
3 Metody	22
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	22
3.1.1 Kryteria włączenia.....	22
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	22
3.2 Źródła danych.....	22
3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	23
3.4 Selekcja informacji.....	27
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	27
3.6 Strategia ekstrakcji danych	28
3.7 Analiza statystyczna.....	28
4 Wyniki przeglądu systematycznego	30
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	30
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	37
4.2.1 Metody badań randomizowanych	39
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	48
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .	50
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	53
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	61
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań.....	62
5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności	65
5.1 MPT vs MP	65

5.1.1	Przeżycie	70
5.1.1.2	Zgony	76
5.1.2	Progresja choroby.....	80
5.1.3	Odpowiedź na leczenie	88
5.1.4	Jakość życia.....	94
5.2	MPT vs MPB	95
5.2.1	Przeżycie	96
5.2.1.1	Zgony	97
5.2.2	Progresja choroby.....	97
5.2.3	Odpowiedź na leczenie	97
5.2.4	Jakość życia.....	98
6	Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa	99
6.1	MPT vs MP	99
6.1.1	Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności	109
6.1.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności.....	112
6.1.3	Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3 lub 4 stopnia toksyczności.....	115
6.1.4	Zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności.....	136
6.2	MPT vs MPB	142
6.2.1	Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności	144
6.2.2	Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3 lub 4 stopnia toksyczności.....	144
7	Zestawienie wyników	147
7.1	MPT vs MP	147
7.2	MPT vs MPB – porównanie pośrednie.....	155
8	Ograniczenia.....	160
9	Dyskusja.....	164
10	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	169
11	Wnioski	176
12	Aneks.....	182



12.1	Strategia wyszukiwania badań dla bortezomibu	182
12.2	Schemat wyszukiwania i selekcji badań dotyczących bortezomibu	186
12.3	Definicje ocenianych punktów końcowych	187
12.4	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	189
12.5	Kryteria oceny według GRADE.....	189
12.6	Metoda Buchera.....	190
12.7	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	191
12.8	Spis badań włączonych do przeglądu	192
12.9	Spis badań wykluczonych z przeglądu	195
12.10	Krytyczna ocena badań randomizowanych.....	197
Spis tabel.....		206
Spis rycin		209
Piśmiennictwo		211

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
B	bortezomib
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>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
Hb	hemoglobina
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
Ig	immunoglobulina
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ISS	<i>International Staging System</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
M	melfalan
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MP	melfalan + prednizon
MPT	melfalan + prednizon + talidomid
MPB	melfalan + prednizon + bortezomib
mR	mała odpowiedź na leczenie (ang. <i>minor response</i>)
MR	minimalna odpowiedź na leczenie (ang. <i>minimal response</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję (MPT)
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator (MP)

na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NCI-CTC	<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</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
NICE	<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NR	brak odpowiedzi na leczenie (ang. <i>non-response</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
p	poziom istotności statystycznej
P	prednizon
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od 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	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
T	talidomid
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
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

1 Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania talidomidu (Thalidomide Celgene®, Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu z terapią skojarzoną melfalanem i prednizonem oraz dodatkowo z terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem.

Wybór komparatorów podyktowany był obecną praktyką kliniczną i wspólnymi europejskimi oraz amerykańskimi wytycznymi postępowania w leczeniu szpiczaka mnogiego. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDACTED] Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] czerwiec 2012.).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie:

Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza problemu decyzyjnego. czerwiec 2012.

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa talidomidu wg schematu PICO przedstawiono w poniższej tabeli.

Populacja oraz interwencja określone w PICO odpowiadają populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym i odpowiadają zakresowi wskazanemu w charakterystyce wnioskowanej technologii.

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none">chorzy w wieku ≥ 65 lat z nieleczonym szpiczakiem mnogimchorzy z nieleczonym szpiczakiem mnogim niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none">talidomid (Thalidomide Celgene®, Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">melfalan w skojarzeniu z prednizonem
Komparator dodatkowy (C ₁)	<ul style="list-style-type: none">bortezomib (Velcade®, Janssen-Cilag) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none">przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS)przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS)czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP)przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS)przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS)przeżycie po progresji chorobyzgonyodpowiedź na leczeniejakość życia (ang. <i>quality of life</i>, QoL) <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none">zdarzenia niepożądane łączniezdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczeniazdarzenia 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 nieco częściej u mężczyzn, 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 MM umiera 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. 0,82% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2009 roku wyniosła 1 132 nowych zachorowań, w tym 629 nowych zachorowań kobiet i 503 nowych zachorowań mężczyzn, co stanowi odpowiednio 0,91% i 0,73% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,2 i 2,7, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,6 i 1,8.⁶

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 169 zgonów w roku 2009, w tym 637 zgonów kobiet i 532 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,56% i 1,02% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,2 i 2,9, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,5 i 1,9. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań (1) oraz liczbę zgonów (2) z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2009.⁶

Tabela 2. Liczba zachorowań (1) i liczba zgonów (2) na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2009 w Polsce.⁶

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

[REDACTED]

Choć liczba nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego w 2010 i 2011 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.²

Szczegółowy opis problemu decyzyjnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi dotyczącymi szpiczaka mnogiego znajduje się w osobnym dokumencie: [REDACTED]
[REDACTED] Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] czerwiec 2012.

2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Talidomid w leczeniu szpiczaka mnogiego, w postaci preparatów, które nie są dopuszczone do obrotu w Polsce, jest obecnie finansowany zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącym leczenia szpitalnego w zakresie chemioterapii (Zarządzenie Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2011 r.) i sprowadzany w ramach importu docelowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bortezomib aktualnie nie jest finansowany w Polsce w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Zgodnie z projektem obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r., melfalan będzie finansowany w ramach wykazu leków refundowanych i wydawany bezpłatnie.

Prednizon finansowany jest w ramach wykazu leków refundowanych i wydawany bezpłatnie (nowotwory złośliwe) lub po wniesieniu opłaty ryczałtowej (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz w przypadku autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby lub trzustki, eozynofilowego zapalenia jelit, stanu po przeszczepie nerki – u dzieci do 18 roku życia).

Szczegółowy opis analizowanych technologii znajduje się w osobnym dokumencie: [REDACTED] Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] czerwiec 2012.

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których porównywano talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) z terapią skojarzoną melfalanem i prednizonem (MP) oraz terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem (MPB).

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

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

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

Ograniczono się do populacji chorych z nieleczonym szpiczakiem mnogim w wieku ≥ 65 lat lub niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski.

Do analizy włączono badania, w których talidomid był stosowany niezależnie od schematu dawkowania i wielkości poszczególnych dawek.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy 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 14 maja 2012 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 14 maja 2012 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 14 maja 2012 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 14 maja 2012 r.

Ze względu na brak zidentyfikowanych badań bezpośrednio porównujących schematy MPT i MPB, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bezpośrednio porównujących schematy MPB i MP, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego MPT i MPB za pomocą wspólnego komparatora – MP:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 1 czerwca 2012 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 1 czerwca 2012 r.,
- *The Cochrane Library* z data odcięcia 1 czerwca 2012 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 1 czerwca 2012 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://www.clinicaltrials.gov/>,
 - <http://www.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 12.7.

3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 14 maja 2012 r. i 1 czerwca 2012 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 3-5 oraz 56-58 (aneks 12.1), 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.

Zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do komparatora ani poszukiwanych punktów końcowych. Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeszukano 14 maja 2012 r. używając następujących słów kluczowych: [REDACTED] – uzyskano 18 wyników. W dodatkowym przeszukiwaniu bazy CRD za pomocą słów kluczowych [REDACTED] z datą odcięcia 1 czerwca 2012 r. uzyskano 16 wyników.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talidomidu w leczeniu MM w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 14.05.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	28 809
#2	[REDACTED]	7 320
#3	[REDACTED]	37 901
#4	[REDACTED]	33 464
#5	[REDACTED]	8 942
#6	[REDACTED]	4 428
#7	[REDACTED]	251
#8	[REDACTED]	18
#9	[REDACTED]	0
#10	[REDACTED]	431
#11	[REDACTED]	20
#12	[REDACTED]	16
#13	[REDACTED]	726
#14	[REDACTED]	1
#15	[REDACTED]	1 369
#16	[REDACTED]	50 496
#17	[REDACTED]	5 610
#18	[REDACTED]	7 183
#19	[REDACTED]	0
#20	[REDACTED]	0
#21	[REDACTED]	0
#22	[REDACTED]	7 183
#23	[REDACTED]	1 970

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#24	[REDACTED]	323 261
#25	[REDACTED]	83 736
#26	[REDACTED]	262 568
#27	[REDACTED]	140 348
#28	[REDACTED]	158 577
#29	[REDACTED]	180 573
#30	[REDACTED]	104 929
#31	[REDACTED]	791 660
#32	[REDACTED]	15 816 104
#33	[REDACTED]	12 145 992
#34	[REDACTED]	3 670 112
#35	[REDACTED]	732 826
#36	[REDACTED]	395

Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talidomidu w leczeniu MM w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Aswers*); dane na dzień 14.05.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	40 389
#2	[REDACTED]	8 083
#3	[REDACTED]	80 889
#4	[REDACTED]	44 171
#5	[REDACTED]	47 762
#6	[REDACTED]	81 282
#7	[REDACTED]	330
#8	[REDACTED]	53
#9	[REDACTED]	0
#10	[REDACTED]	530
#11	[REDACTED]	30
#12	[REDACTED]	19
#13	[REDACTED]	764
#14	[REDACTED]	2
#15	[REDACTED]	1 854
#16	[REDACTED]	91 252



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#17	[Redacted]	17 408
#18	[Redacted]	18 325
#19	[Redacted]	8
#20	[Redacted]	7
#21	[Redacted]	0
#22	[Redacted]	18 325
#23	[Redacted]	4 991
#24	[Redacted]	337 744
#25	[Redacted]	439 910
#26	[Redacted]	327 812
#27	[Redacted]	174 724
#28	[Redacted]	34 633
#29	[Redacted]	216 044
#30	[Redacted]	133 098
#31	[Redacted]	868 399
#32	[Redacted]	1 720 319
#33	[Redacted]	13 435 989
#34	[Redacted]	1 307 865
#35	[Redacted]	847 205
#36	[Redacted]	724
#37	[Redacted]	689

Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talidomidu w leczeniu MM w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 14.05.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[Redacted]	730
#2	[Redacted]	7
#3	[Redacted]	784
#4	[Redacted]	1 627
#5	[Redacted]	23
#6	[Redacted]	30
#7	[Redacted]	8
#8	[Redacted]	9

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#9	[REDACTED]	0
#10	[REDACTED]	9
#11	[REDACTED]	1
#12	[REDACTED]	0
#13	[REDACTED]	34
#14	[REDACTED]	0
#15	[REDACTED]	8
#16	[REDACTED]	1 708
#17	[REDACTED]	248
#18	[REDACTED]	537
#19	[REDACTED]	2
#20	[REDACTED]	0
#21	[REDACTED]	1
#22	[REDACTED]	537
#23	[REDACTED]	226
#24	[REDACTED]	195
#25	[REDACTED]	11
#26	[REDACTED]	8
#27	[REDACTED]	10
#28	[REDACTED]	2
#29	[REDACTED]	0
#30	[REDACTED]	0

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [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 12, opis skali – aneks 12.2.⁷

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 12 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 12.10 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, 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 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, przy założeniu, że raportowane mediany odpowiadają wartościom średnim.

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*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*).

W przypadku porównania schematów MPT i MPB korzystano z porównania pośredniego za pomocą metody Buchera (patrz aneks 12.6). Wyniki podawano w postaci parametrów względnych RR i HR oraz parametru bezwzględnego RD.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.1.4⁸

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Zidentyfikowano 9 opracowań wtórnych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny stosowania talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (m.in. co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych) spełniło 8 badań. Dodatkowo włączono 1 badanie (Fayers 2011), które nie spełniało cech przeglądu systematycznego, jednak ze względu na oceniane w nim wszystkie badania kliniczne będące przedmiotem niniejszego opracowania oraz przeprowadzenie metaanalizy danych z poziomu pojedynczego chorego (ang. *individual patient data*), zdecydowano o włączeniu go do przeglądu opracowań wtórnych, jako źródła dodatkowych, wiarygodnych danych dotyczących analizowanych technologii.

Celem opracowania Wang 2011 była ocena, czy stosowanie talidomidu niezależnie od schematu terapeutycznego i kwalifikacji do przeszczepu komórek macierzystych w I linii leczenia chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim negatywnie wpływa na przeżycie po nawrocie choroby (ang. *postrelapse survival*, PRS) w porównaniu z innym dowolnym leczeniem. Badania RCT wyszukiwano w bazach MEDLINE, EMBASE, *Cochrane controlled trials register* oraz *Science Citation Index* za pomocą następujących terminów MESH: „myeloma” i „thalidomide”. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień. Włączano wyłącznie badania w języku angielskim opublikowane przed październikiem 2011. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Zidentyfikowano 16 badań RCT porównujących schematy oparte na talidomidzie z innym dowolnym leczeniem (6097 chorych; w tym 7 badań analizowanych w niniejszym przeglądzie systematycznym: GIMEMA, HOVON 49, IFM 01/01, IFM 99-06, NMSG, TMSG i Sacchi 2011), spośród których 8 raportowało wyniki dla PRS (1845 chorych). Porównanie terapii indukcyjnej skojarzonej z talidomidem i programu MP wykazało tendencję w kierunku skrócenia PRS przez talidomid, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (HR=1,21 [95% CI: 0,93; 1,58], p=0,15). Porównanie różnych terapii indukcyjnych opartych na talidomidzie oraz nieskojarzonych z talidomidem wykazało poprawę przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) (HR=0,73 [95% CI: 0,62; 0,87], p=0,0003) i brak istotności statystycznej w odniesieniu do przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) (HR=0,88 [95% CI: 0,73; 1,05], p=0,16). **W opracowaniu wykazano, że talidomid stosowany u chorych w I linii leczenia MM niezależnie od kwalifikacji do przeszczepu komórek macierzystych może skracać przeżycie po nawrocie**

choroby (PRS). Stosowanie talidomidu zarówno jako terapia indukcyjna przed transplantacją komórek macierzystych, jak i po transplantacji, jako terapia podtrzymująca, nie poprawia wartości ogólnego przeżycia. W analizie nie przedstawiono osobno danych uwzględniających populację niekwalifikującą się do transplantacji komórek macierzystych, co ogranicza wnioskowanie w analizowanym problemie decyzyjnym.

Celem raportu Picot 2011 (raport NICE) była ocena skuteczności i kosztów efektywności stosowania talidomidu i bortezomibu w skojarzeniu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Wyszukiwanie przeglądów systematycznych, badań RCT oraz wysokiej jakości badań obserwacyjnych przeprowadzono w bazach MEDLINE, MEDLINE-In Process, EMBASE, *Web of Science*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, HTA, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)* and *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień, literaturę szarą, referencje wniosków podmiotów odpowiedzialnych do NICE. Włączono publikacje wyłącznie w języku angielskim opublikowane w okresie 1999 – grudzień 2009. Przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Do przeglądu zakwalifikowano 1 badanie RCT dotyczące bortezomibu (badanie VISTA dla porównania MPB vs MP) i 4 badania RCT dotyczące talidomidu (badanie IFM 99-06, badanie IFM 01/01, badanie GIMEMA dla MPT vs MP oraz badanie MMIX – CTDa* vs MP). Osobno analizowano wyniki poszczególnych badań oraz porównań MPT vs MP, MPB vs MP oraz CTDa vs MP. **W raporcie wykazano, że schemat MPT charakteryzuje się lepszym OS, PFS i częstością odpowiedzi na leczenie w porównaniu do MP, ale jednocześnie leczenie za pomocą MPT wiąże się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza neutropenii i neuropatii obwodowej, a także zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, senności, zaparć i infekcji (tylko w jednym badaniu zdarzenia te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej).**

Celem opracowania Carrier 2011 była ocena 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 61 dotyczyło schematów skojarzonych z talidomidem (w

*CTDa – talidomid w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem w niskiej dawce.

tym 24 badania oceniające chorych z nowo rozpoznanym MM i 37 badań oceniających chorych uprzednio leczonych; 11 badań RCT i 50 prospektywnych badań kohortowych) oraz 10 badań dotyczących schematów skojarzonych z lenalidomidem. Wśród włączonych do analizy badań zidentyfikowano 3 badania RCT porównujące MPT i MP: GIMEMA, IFM 99-06, IFM 01/01. Dla chorych z uprzednio nieleczonym MM stosujących schemat oparty na talidomidzie podane wyniki dotyczyły wyłącznie monoterapii lub skojarzenia z deksametazonem. Autorzy wnioskuje, że **podawanie schematów skojarzonych z talidomidem lub lenalidomidem chorym z nowo rozpoznanym lub uprzednio leczonym szpiczakiem mnogim wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych można zmniejszyć poprzez podawanie antykoagulantów.**

Celem opracowania Kapoor 2011 było porównanie skuteczności schematów MPT i MP u starszych chorych z nieleczonym szpiczakiem mnogim i/lub niekwalifikujących się do transplantacji komórek macierzystych. Opublikowane prospektywne badania RCT wyszukiwano w bazach MEDLINE, EMBASE, Cancerlit z datą odcięcia 15 czerwca 2010 roku, przy użyciu optymalnej strategii wyszukiwania zaproponowanej przez *Cochrane Collaboration*. Nie zastosowano ograniczeń co do języka publikacji. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień i abstrakty konferencyjne *American Society of Hematology* (ASH), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *European Hematology Association* (EHA) oraz *International Myeloma Foundation* (IMF). Do przeglądu włączono 6 prospektywnych badań RCT porównujących MPT i MP: GIMEMA, IFM 99-06, IFM 01/01, NMSG, HOVON 49 i TMSG, jednak badanie TMSG wykluczono z analizy ze względu na brak danych (w momencie przygotowywania opracowania wyniki badania TMSG dostępne były wyłącznie w postaci abstraktu). Metaanaliza wyników 5 opublikowanych badań (łącznie 1568 chorych) wykazała większą częstość odpowiedzi na leczenie (OR=3,39 [95% CI: 2,24; 5,12], p<0,001), poprawę PFS (HR=0,68 [95% CI: 0,55; 0,82], p<0,001) oraz OS (HR=0,80 [95% CI: 0,63; 1,02], p=0,07) – wynik na granicy istotności statystycznej. W opracowaniu wykazano częstsze występowanie neuropatii obwodowej i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ≥ 3 stopnia w grupie MPT w porównaniu do grupy MP (odpowiednio: OR=6,61 [95% CI: 2,67; 16,32], p<0,001 oraz OR=2,43 [95% CI: 1,17; 5,06], p=0,02). **Autorzy opracowania wykazali, że dodanie talidomidu do schematu MP u starszych chorych z nieleczonym MM i/lub niekwalifikujących się do transplantacji komórek macierzystych istotnie statystycznie poprawia częstość odpowiedzi na leczenie i PFS oraz wykazuje tendencję w kierunku poprawy OS, jednocześnie powoduje częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza neuropatii obwodowej i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ale także neutropenii, infekcji i zaparc, w porównaniu do MP.**

Celem opracowania Kumar 2011 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematów MPT i MPB w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim. Prospektywne badania RCT fazy III porównujące MPT vs MP oraz MPB vs MP wyszukiwano w bazie MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia grudzień 2009. Dodatkowo

przeszukiwano abstrakty konferencyjne *American Society of Hematology* (2007–2009) i *American Society for Clinical Oncology* (2007–2009) oraz kontaktowano się z ekspertami w celu identyfikacji danych nieopublikowanych. Nie zastosowano ograniczeń co do języka publikacji. Selekcji artykułów dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Do analizy włączono 6 badań RCT (łącznie 2798 chorych): 1 badanie RCT porównujące MPB i MP oraz 5 badań RCT porównujących MPT i MP (1571 chorych). Porównanie MPT i MP wykazało poprawę przeżycia całkowitego, ale wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,82 [95% CI: 0,64; 1,05], p=0,12) oraz statystycznie istotną przewagę MPT w porównaniu do MP w odniesieniu do EFS (HR=0,66 [95% CI: 0,56; 0,77], p<0,00001), CR (RR=3,58 [95% CI: 2,20; 5,81], p<0,00001), VGPR (RR=3,61 [95% CI: 2,52; 5,18], p<0,00001) i PR (RR=1,47 [95% CI: 1,09; 1,98; p=0,01).[†] Zastosowanie schematu MPT wiązało się z istotnie statystycznie większą częstością występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR=2,41 [95% CI: 1,05; 5,53], p=0,04) i innych zdarzeń niepożądanych stopnia III/IV (RR=2,44 [95% CI: 1,84; 3,22], p<0,00001) w porównaniu do MP. Porównanie pośrednie MPB i MPT nie wykazało istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych z wyjątkiem CR (RR=2,34 [95% CI: 1,12; 4,90]) i zdarzeń niepożądanych stopnia III/IV (RR=0,53 [95% CI: 0,38; 0,73]), które były korzystniejsze w grupie MPB. **Stosowanie schematu MPT wskazuje na tendencję w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego i jest związane ze zwiększeniem częstości odpowiedzi na leczenie w porównaniu do MP, jednocześnie powoduje częstsze występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i zdarzeń niepożądanych III/IV stopnia. Brakuje jednoznacznych danych wskazujących na przewagę schematu MPT lub MPB w I linii leczenia chorych z MM, w związku z czym autorzy opracowania wskazują na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań bezpośrednio porównujących MPT i MPB.**

Rysunek 1. Porównanie pośrednie MPT vs MPB.

Deep-ve

Źródło: Kumar A, Hozo I, Wheatley K, Djulbegovic B. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am J Hematol.* 2011;86(1):18-24.

[†]EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*).

Celem opracowania Hicks 2008 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talidomidu u chorych z nieleczonym szpiczakiem mnogim. Badania RCT wyszukiwano w bazach Medline (Ovid; 1966 – listopad 2007 [4 tydzień października]), EMBASE (1980 – listopad 2007 [tydzień 44]) i *Cochrane Library* (2007, Issue 3) za pomocą następujących terminów MESH: „myeloma” and „thalidomide”. Nie zastosowano ograniczeń językowych. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień, innych przeglądów systematycznych i wytycznych oraz abstrakty konferencyjne *American Society of Hematology* (1999–2006) i *American Society of Clinical Oncology* (1999–2007). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Do przeglądu włączono 9 badań RCT gdzie talidomid stosowano jako terapię indukcyjną (w tym GIMEMA, IFM 99-06, IFM 01/01), 3 badania RCT gdzie talidomid stosowano jako terapię podtrzymującą i 1 badanie RCT gdzie talidomid stosowano zarówno jako terapię indukcyjną, jak i podtrzymującą. Łącznie oceniano 4 144 chorych. Dodanie talidomidu do standardowej terapii bez transplantacji komórek macierzystych powodowało poprawę OS (HR=0,67 [95% CI: 0,56; 0,81]), całkowitej częstości odpowiedzi (RR=1,50 [95% CI: 1,33; 1,68]) oraz CR (RR=2,82 [95% CI: 1,80; 4,41]), ale też zwiększenie częstości występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR=2,56 [95% CI: 1,88; 3,49]). Jednoczesne przyjmowanie heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR=1,54 [95% CI:1,07; 2,22]), jednak nadal jest ono istotnie statystycznie większe w grupie z talidomidem. **Według autorów opracowania, talidomid dodany zarówno do terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej powoduje zwiększenie przeżycia całkowitego i częstości odpowiedzi na leczenie, jednocześnie powoduje większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, neuropatii obwodowej, zmęczenia, zaparc, bradykardii, cytopenii. Ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych można zmniejszyć poprzez jednoczesne stosowanie heparyn niskocząsteczkowych (LMWH).**

Celem raportu AHRQ 2005 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talidomidu w leczeniu różnych postaci szpiczaka mnogiego (opornego/nawrotowego, nowo rozpoznanego, bezobjawowego). Wyszukiwanie badań RCT przeprowadzono w bazach MEDLINE (1966 – wrzesień 2004, aktualizacja - sierpień 2005), *International Pharmaceutical Abstracts*, *Cochrane Library* (bazy *Central Register of Controlled Trials* - CENTRAL i *Health Technology Assessment* - HTA). Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień oraz abstrakty konferencyjne *American Society of Hematology* 2004 i *American Society of Clinical Oncology* 2004/2005. Zidentyfikowano 62 publikacje pełnotekstowe i 34 abstrakty (w tym częściowe wyniki badań GIMEMA i IFM 99-06). **W raporcie wykazano, że talidomid wykazuje aktywność zarówno u chorych z nowo rozpoznanym MM, jak i opornym/nawrotowym MM, a neuropatia obwodowa i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe są najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych przyjmujących talidomid. Często raportowanymi**

zdarzeniami była również bradykardia, senność, reakcje skórne, zaparcia, neutropenia i leukopenia.

Celem raportu CCOHTA 2004 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talidomidu u chorych ze szpiczakiem mnogim. Wyszukiwanie danych dotyczących talidomidu opublikowanych po 1999 roku prowadzono w bazach PubMed (1966 - 5 wrzesień 2003) i *The Cochrane Library* (2003, Issue 2), na stronach internetowych, w wytycznych praktyki klinicznej, rejestrach badań klinicznych. Wyniki wyszukiwania przedstawiono osobno dla każdego opracowania (głównie niekontrolowane badania prospektywne i retrospektywne oraz wytyczne praktyki klinicznej). **W raporcie wykazano, że talidomid wywołuje odpowiedź na leczenie u chorych, dla których większość terapii była wcześniej nieskuteczna. Głównymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem talidomidu są zaparcia, senność, wysypka skórna, zmęczenie, neuropatia obwodowa, a także zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i toksyczna nekroliza naskórka.**

Celem publikacji Fayers 2011 była ocena skuteczności talidomidu u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim oraz weryfikacja hipotezy, zgodnie z którą talidomid jest skuteczny tylko u chorych z wysokim stopniem sprawności oraz wykazuje taką samą skuteczność u chorych z prawidłową funkcją nerek i niewydolnością nerek. Opracowanie zawiera metaanalizę danych z poziomu pojedynczego chorego pochodzących z 6 badań porównujących schematy MPT i MP: GIMEMA, HOVON 49, IFM 99-06, IFM 01/01, NMSG i TMSG. Łącznie analizowano 1685 chorych, wśród których odnotowano 920 zgonów (55%). W opracowaniu wykazano, że dodanie talidomidu do schematu MP znacznie poprawiło przeżycie całkowite (HR=0,83 [95% CI: 0,73; 0,94], p=0,004; mediana OS wzrosła o 6,6 miesiący z 32,7 miesiący dla MP do 39,3 miesiący dla MPT; 2-letnie OS wzrosło o 5,1% z 63,7% dla MP do 68,8% dla MPT; model Cox'a). Metaanalizowane wartości HR dla poszczególnych badań były na granicy istotności statystycznej (HR=0,82 [95% CI:0,66, 1,03] - patrz rysunek poniżej). W grupie leczonej schematem MPT wykazano poprawę PFS (HR=0,68 [95% CI: 0,61; 0,76], p<0,0001; mediana PFS wynosiła 14,9 miesiący dla MP i 20,3 miesiący dla MPT; 2-letnie PFS wzrosło z 28,4% dla MP do 42,5% dla MPT; model Cox'a) oraz rocznej częstości odpowiedzi na leczenie (\geq PR zaobserwowano u 59% chorych w grupie MPT i 37% chorych w grupie MP, a \geq VGPR u odpowiednio 25% i 9% chorych w grupie MPT i MP). Metaanalizowane wartości HR dla poszczególnych badań również wykazały przewagę MPT w stosunku do MP w odniesieniu do PFS (HR=0,68 [95% CI:0,56; 0,81], p=0,026). Autorzy wnioskujeją, że **dodanie talidomidu do schematu MP powoduje wydłużenie OS i PFS oraz zwiększenie częstości odpowiedzi na leczenie u starszych chorych z uprzednio nieleczonym szpiczakiem mnogim wydłużając przeżycie całkowite o średnio 20% w porównaniu do schematu MP. Analiza podgrupy chorych ze stopniem sprawności wg WHO \geq 3 wykazała brak przewagi któregośkolwiek schematu leczenia w odniesieniu do przeżycia, natomiast schemat MPT jest preferowany w leczeniu chorych z niewydolnością nerek.**



Rysunek 2. MPT vs MP - przeżycie całkowite.



Źródło: Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, Bringhen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T; Nordic Myeloma Study Group; Italian Multiple Myeloma Network; Turkish Myeloma Study Group; Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; Intergroupe Francophone du Myélome; European Myeloma Network. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. Blood. 2011;118(5):1239-47.

Rysunek 3. MPT vs MP – przeżycie bez progresji choroby*.



*wyniki z modelu Cox'a - patrz opis w tekście.

Źródło: Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, Bringhen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T; Nordic Myeloma Study Group; Italian Multiple Myeloma Network; Turkish Myeloma Study Group; Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; Intergroupe Francophone du Myélome; European Myeloma Network. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. Blood. 2011;118(5):1239-47.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 14 prac w pierwszym procesie wyszukiwania i 11 prac w drugim procesie wyszukiwania, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM⁹/PRISMA¹⁰ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących talidomidu przedstawiono na poniższym rysunku. Schemat wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących bortezomibu przedstawiono na Rysunek 39 w aneksie 12.2.

Ostatecznie do części właściwej przeglądu systematycznego zakwalifikowano 7 randomizowanych badań klinicznych (9 publikacji) porównujących schematy MPT i MP oraz 1 randomizowane badanie kliniczne (9 publikacji) porównujące schematy MPB i MP.

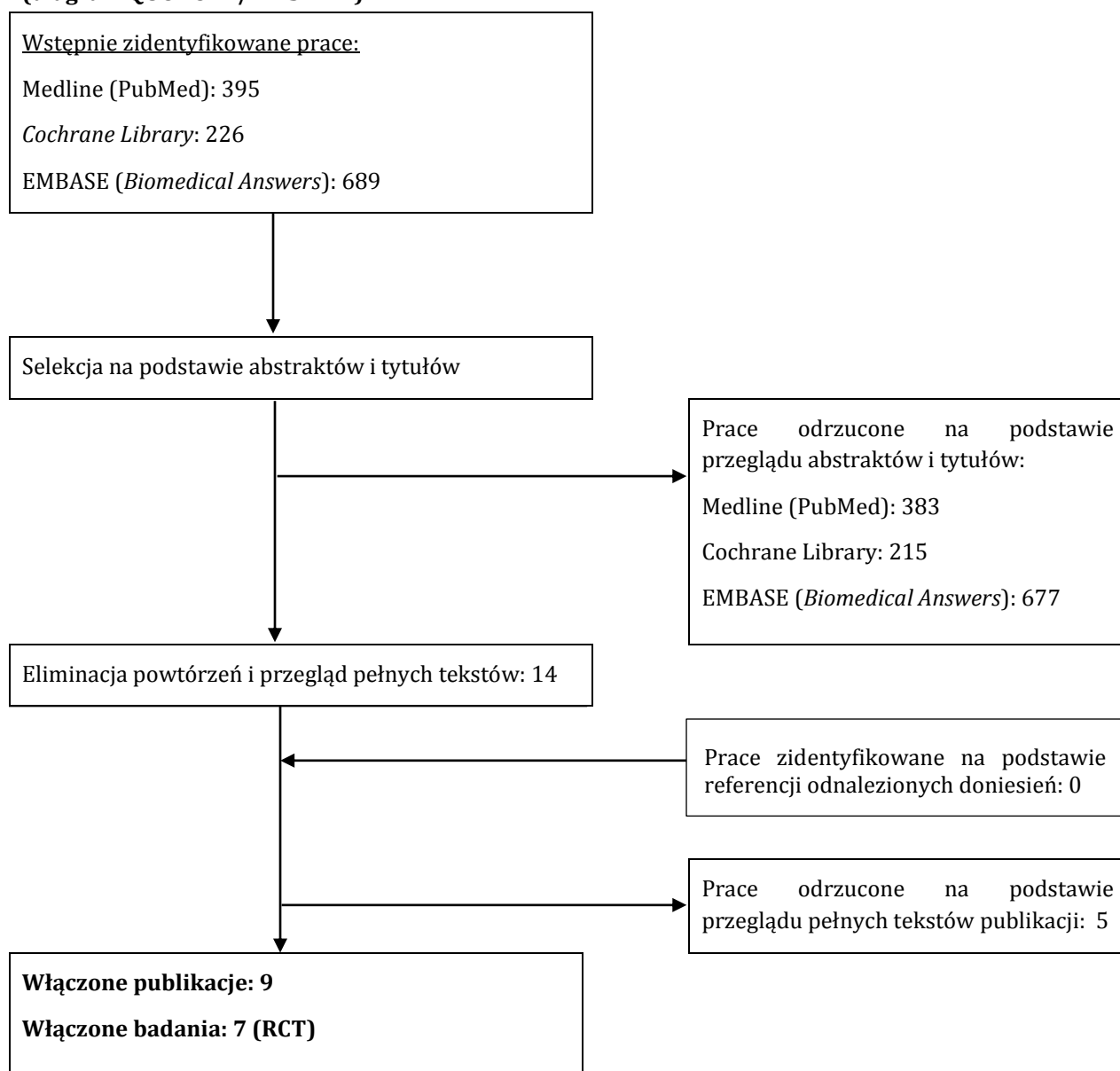
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 12.8.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 12.9.

Rysunek 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa talidomidu w leczeniu MM włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM⁹/PRISMA¹⁰).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Wszystkie włączone do analizy badania, w których oceniano stosowanie talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu z terapią skojarzoną melfalanem i prednizonem oraz terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem, były badaniami randomizowanymi. Tylko 2 badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby (IMF 01/01 i NMSG), pozostałe 6 były badaniami otwartymi.

Wszystkie włączone do analizy badania miały charakter wieloośrodkowy, ponadto badania HOVON 49, IFM 01/01, IFM 99-06, NMSG oraz VISTA były badaniami międzynarodowymi.


We wszystkich włączonych badaniach populację stanowili chorzy z nieleczonym szpiczakiem mnogim w wieku powyżej 65 roku życia lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych.

W 7 włączonych do analizy badaniach porównywano leczenie skojarzone talidomidu z melfalanem i prednizonem oraz terapię skojarzoną melfalanem i prednizonem. Talidomid podawano codziennie przez cały okres trwania chemioterapii w dawkach 100-400 mg/d (w przypadku neuropatii obwodowej lub innych wskazań klinicznych zezwalano na zmniejszenie dawki talidomidu do 50 mg/d), natomiast melfalan i prednizon podawano przez pierwsze kilka dni w każdym cyklu chemioterapii. W badaniach podawano 6-12 cykli chemioterapii trwających 4 tygodnie (GIMEMA, HOVON 49, Sacchi 2011) lub 6 tygodni (IFM 01/01, IFM 99-06, NMSG, TMSG). We wszystkich badaniach z wyjątkiem IFM 01/01, IFM 99-06 oraz TMSG kontynuowano leczenie talidomidem po zakończeniu zaplanowanych cykli chemioterapii do progresji choroby, nawrotu lub potwierdzenia choroby odpornej. Ponadto, w badaniach GIMEMA, HOVON 49 i TMSG w czasie trwania badania chorym podawano leczenie II linii skojarzone z talidomidem lub bortezomibem jako terapię ratującą życie. Szczegółowy opis schematu terapeutycznego i dawkowania leków przedstawiono w tabeli poniżej,

W badaniu VISTA porównywano leczenie skojarzone bortezomibu z melfalanem i prednizonem oraz terapię skojarzoną melfalanem i prednizonem. Bortezomib podawano w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 w cyklu 1-4 i w dniach 1, 8, 22, 29 w cyklu 5-9 w dawce 1,3 mg/m²/d. Melfalan i prednizon podawano w dawkach odpowiednio 9 mg/m²/d i 60 mg/m²/d w dniach 1-4 co 6 tygodni przez 9 cykli chemioterapii.

Dodatkowo w czasie trwania badań podawano leki przeciwdziałające powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (LMWH, warfaryna, aspiryna lub enoksaparyna) oraz bisfosfoniany (klodronian lub pamidronian) – patrz tabela poniżej.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w podrozdziale 0.



Do analizy skuteczności porównującej MPT i MP włączono 1 804 chorych, z czego 874 chorych przyjmowało schemat MPT i 930 – MP, natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono 1 794 chorych, z czego 870 chorych przyjmowało MPT i 924 – MP.

W badaniu VISTA do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 677 chorych, z czego 340 chorych przyjmowało schemat MPB i 337 – MP. Odpowiedź na leczenie oceniono w grupie 337 chorych w grupie MPB i 331 chorych w grupie MP ze względu na brak możliwości zmierzenia parametrów choroby u 3 chorych w grupie MPB i 6 chorych w grupie MP.

Mediana okresu obserwacji we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu wyniosła 38,5 miesiący (23-51,5 miesiący).

We wszystkich badaniach analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W analizach nie uwzględniono chorych z następującymi parametrami zidentyfikowanymi przed rozpoczęciem badania: zgon, wycofanie zgody, zły stan kliniczny, utrata z obserwacji, błędy w protokole/postępowanie niezgodne z protokołem. Dodatkowo, w analizie bezpieczeństwa, w badaniu IFM 99-06 oraz NMSG uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu NMSG w celu potwierdzenia wartości pierwszorzędnego punktu końcowego dodatkowo przeprowadzono analizę *per protocol* (zgodnie z protokołem). W badaniu VISTA w analizie skuteczności i bezpieczeństwa oceniono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, a odpowiedź na leczenie oceniono w grupie chorych, u których ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa.

W dostępnych publikacjach z badań klinicznych nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna.

Opisane w niniejszym rozdziale metody badań randomizowanych włączonych do przeglądu wskazują na wysoką heterogeniczność badań, zwłaszcza w odniesieniu do zastosowanych schematów dawkowania leków i wielkości dawek, czasu obserwacji, kontynuacji leczenia po zakończeniu zaplanowanych cykli chemioterapii (terapia podtrzymująca), zezwolenia na *cross-over* czy stosowania leków antykoagulacyjnych lub bisfosfonianów.

Badania IFM 01/01 i IFM 99-06 uznano za najbardziej wiarygodne, ze względu na zastosowane schematy dawkowania leków, które były najbardziej zbliżone do przedstawionych w ChPL talidomidu (12 6-tygodniowych cykli chemioterapii; brak kontynuacji leczenia talidomidem po zakończeniu zaplanowanych cykli chemioterapii).

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

Tabela 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
IFM 01/01	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe	39 ośrodków we Francji i 5 ośrodków w Belgii	232***	47,5 miesięcy	chorzy z nieleczonym MM w wieku ≥75 lat	<ul style="list-style-type: none"> • MPT, n=115 • MP, n=117 • M: 0,2 mg/kg/d • P: 2 mg/kg/d • T: 100 mg/d^{^^^}
IFM 99-06	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe	73 ośrodki we Francji, Belgii i Szwajcarii	321#	51,5 miesięcy	chorzy w wieku 65-75 lat z nieleczonym MM lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych	<ul style="list-style-type: none"> • MPT, n=125 • MP, n=196 • M: 0,25 mg/kg/d • P: 2 mg/kg/d • T: max. 400 mg/d^α
GIMEMA	wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe (zezwole nie na <i>cross-over</i> w grupie MP)	54 ośrodki we Włoszech	331*	MPT: 38,4 miesięcy MP: 37,7 miesięcy	chorzy z nieleczonym MM w wieku >65 lat lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych	<ul style="list-style-type: none"> • MPT, n=167 • MP, n=164 • M: 4 mg/m²/d • P: 40 mg/m²/d • T: 100 mg/d^{^^^}

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
HOVON 49	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe	58 ośrodków w Holandii i Belgii	344**	39 miesięcy	chorzy z nowo rozpoznanym nieleczonym MM w wieku >65 lat	<ul style="list-style-type: none"> • MPT, n=171 • MP, n= 173 • M: 0,25 mg/kg/d • P: 1 mg/kg/d • T: 200 mg/d
NMSG	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe	48 ośrodków w Norwegii, Szwecji, Danii	363##	42 miesiące	chorzy z nieleczonym objawowym MM w wieku ≥65 lat lub niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych	<ul style="list-style-type: none"> • MPT, n=184 • MP, n=179 • M: 0,25 mg/kg/d • P: 100 mg/d • T: 400 mg/d
Sacchi 2011	wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy II z randomizacją	równoległe	10 ośrodków we Włoszech	135###	30 miesięcy	chorzy z nowo rozpoznanym MM w wieku >65 lat lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych	<ul style="list-style-type: none"> • MPT, n=70 • MP, n=65 • M: 0,25 mg/kg/d • P: 60 mg/m²/d • T: 100 mg/d

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
TMSG	wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe (18% <i>cross-over</i> ^^)	Turcja	122^	23 miesiące	chorzy w wieku >55 lat z nieleczonym MM niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych	<ul style="list-style-type: none"> • MPT, n=60 • MP, n=62 • M: 9 mg/m²/d • P: 60 mg/m²/d • T: 100 mg/d
VISTA	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe	151 ośrodków w 22 krajach w Europie, Ameryce Północnej i Południowej oraz Azji	682~	36,7 miesięcy	chorzy z nowo rozpoznanym, nieleczonym, objawowym MM w wieku ≥65 lat lub młodsi niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych	<ul style="list-style-type: none"> • MPB, n=344 • MP, n=338 • M: 9 mg/m²/d • P: 60 mg/m²/d • B: 1,3 mg/m²/d


*w pierwszej publikacji dotyczącej badania GIMEMA (Palumbo 2006) oceniono wyłącznie chorych, których obserwowano ≥6 miesięcy (129 chorych w grupie MPT i 126 chorych w grupie MP), wyniki nie zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu;

**oceniano 333 chorych: 165 chorych w grupie MPT i 168 chorych w grupie MP, ponieważ 6 chorych w grupie MPT i 5 chorych w grupie MP wykluczono z badania przed podaniem pierwszej dawki leków;

***oceniano 229 chorych: 113 chorych w grupie MPT i 116 chorych w grupie MP, ponieważ 3 chorych (2 w grupie MPT i 1 w grupie MP) przerwało badanie przed rozpoczęciem leczenia;

#w populacji *per protocol* (potwierdzenie wyników dla I-rzędowego punktu końcowego – OS) oceniano 112 chorych w grupie MPT i 184 chorych w grupie MP, natomiast bezpieczeństwo oceniano w grupie 124 chorych w grupie MPT i 193 chorych w grupie MP;

##w analizie skuteczności oceniano 357 chorych: 182 chorych w grupie MPT i 175 chorych w grupie MP, ponieważ przed rozpoczęciem leczenia 2 chorych wycofało zgodę (1 w grupie MPT i 1 w grupie MP), 2 chorych utracono z obserwacji (1 w grupie MPT i 1 w grupie MP), 1 chory nie spełnił kryteriów włączenia (MP) i 1 został



randomizowany dwukrotnie (MP); w analizie bezpieczeństwa oceniano 179 chorych w grupie MPT i 172 chorych w grupie MP, ponieważ 6 chorych (w obu grupach po 3) w ogóle nie otrzymało leczenia;

###oceniało 118 chorych: 64 w grupie MPT i 54 w grupie MP, ponieważ 12 chorych wycofało zgodę (5 w grupie MPT i 7 w grupie MP), 3 chorych było w złym stanie klinicznym (1 w grupie MPT i 2 w grupie MP) oraz 2 chorych z grupy MP utracono z obserwacji;

^oceniało 115 chorych: 58 w grupie MPT i 57 w grupie MP, ponieważ 4 chorych zmarło przed podaniem 1 dawki leków, 1 chory wycofał zgodę, a 2 chorych postępowało niezgodnie z protokołem;

^^w przypadku choroby progresywnej lub nawrotu MM, po upływie min. 3 miesięcy leczenia, zezwalano na *cross-over* polegający na zastosowaniu talidomidu jako leczenia ratującego życie; zastosowanie *cross-over* było konieczne u 11 chorych w grupie MP, wśród których 7 chorych było zdolnych do przyjmowania talidomidu; odpowiedź na leczenie po zmianie schematu z MP na MPT zaobserwowano u 4/7 (57,1%) chorych;

^^^zezwalało na zmniejszenie dawki talidomidu do 50 mg/d (zwłaszcza w przypadku neuropatii obwodowej stopnia 1. lub 2.);

~oceniało 677 chorych: 340 w grupie MPB i 337 w grupie MP, ponieważ 4 chorych w grupie MPB (decyzja pacjenta – 3; inne – 1) i 1 chory w grupie MP (niewydolność nerek) nie otrzymało leczenia; odpowiedź na leczenie oceniono w grupie 337 chorych w grupie MPB i 331 chorych w grupie MP ze względu na brak możliwości zmierzenia parametrów choroby u 3 chorych w grupie MPB i 6 chorych w grupie MP;

αdawka talidomidu nie była określona w protokole, badaczom w poszczególnych ośrodkach doradzono dawkę 200 mg/d przez 2-4 tyg., potem 400 mg/d, jednak dawkowanie leku zależało od konkretnego badacza.

Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane cd.

Badanie	Kryteri um wieku	Grupa, N*	Dawka/schemat			Terapia podtrzymująca	Inne leki	Długość leczenia	Długość obserwa cji	Crossover**, %
			T/B	M	P					
IFM 01/01	≥75	MPT, n=113 MP, n=116	100 mg/d*** (codziennie)	0,2 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.)	2 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.)	brak	klodronian 1040 mg/d	12 6-tyg. cykli chemioterapii (72 tygodnie)	47,5 miesiące	brak
IFM 99- 06	65-75	MPT, n=124 MP, n=193	max. 400 mg/d###	0,25 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.)	2 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.)	brak	klodronian 1040 mg/d	12 6-tyg. cykli chemioterapii (72 tygodnie)	51,5 miesiące	brak
GIMEMA	>65	MPT, n=167 MP, n=164	100 mg/d*** (codziennie)	M: 4 mg/m ² /d (dzień 1-7 co 4 tyg.)	40 mg/m ² /d (dzień 1-7 co 4 tyg.)	talidomid w dawce 100 mg/d do nawrotu lub potwierdzenia choroby opornej	enoksaparyn a 40 mg/d w cyklu 1-4	6 4-tyg. cykli chemioterapii (24 tygodnie)	MPT: 38,4 miesiące MP: 37,7 miesiące	podanie schematów skojarzonych z B lub T jako terapii ratującej życie: MPT: 37 (22,2%) MP: 68 (41,5%)

Badanie	Kryterium wieku	Grupa, N*	Dawka/schemat			Terapia podtrzymująca	Inne leki	Długość leczenia	Długość obserwacji	Crossover**, %
			T/B	M	P					
HOVON 49	>65	MPT, n=165 MP, n=168	200 mg/d (codziennie do 4 tyg. po ostatnim cyklu)	0,25 mg/kg/d (przez 5 dni co 4 tyg.)	1 mg/kg/d (przez 5 dni co 4 tyg.)	talidomid w dawce 50 mg/d do progresji choroby	pamidronian lub klodronian	8 4-tyg. cykli chemioterapii (32 tygodnie) lub do osiągnięcia fazy plateau	39 miesięcy	96/120 (80%) chorych z grupy MP otrzymało w czasie badania MPT jako terapię drugiej linii
NMSG	≥65	MPT, n=182 MP, n=175	400 mg/d (200 mg/d przez tydzień, potem 400 mg/d codziennie)	0,25 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.)	100 mg/d (przez 4 dni co 6 tyg.)	talidomid w dawce 200 mg/d	brak	do osiągnięcia fazy plateau	42 miesiące	brak
Sacchi 2011	>65	MPT, n=64 MP, n=54	100 mg/d (codziennie)	0,25 mg/kg/d (przez 4 dni co 28 dni przez max. 48 tyg.)	60 mg/m ² /d (przez 4 dni co 28 dni przez max. 48 tyg.)	talidomid w skojarzeniu z deksametazonem (lub deksametazon jako monoterapia)#	bisfosfoniany	6-12 4-tyg. cykli chemioterapii (max. 48 tygodni)	30 miesięcy	brak
TMSG	>55	MPT, n=58 MP, n=57	100 mg/d (codziennie)	9 mg/m ² /d (przez 4 dni co 6 tyg.)	60 mg/m ² /d (przez 4 dni co 6 tyg.)	brak	LMWH, aspiryna lub warfaryna	8 6-tyg. cykli chemioterapii (48 tygodni)	23 miesiące	18% chorych z grupy MP zmieniło terapię na MPT

Badanie	Kryterium wieku	Grupa, N*	Dawka/schemat			Terapia podtrzymująca	Inne leki	Długość leczenia	Długość obserwacji	Crossover**, %
			T/B	M	P					
VISTA	≥65	MPB, n=340 MP, n=337	1,3 mg/m ² /d (cykl 1-4: dzień 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32; cykl 5-9: dzień 1, 8, 22, 29)##	9 mg/m ² /d (przez 4 dni co 6 tyg.)##	60 mg/m ² /d (przez 4 dni co 6 tyg.)	brak	bisfosfoniary	9 6-tyg. cykli chemioterapii (54 tygodnie)	36,7 miesiący	brak

*liczba chorych ocenianych w poszczególnych ramionach (w większości badań mniejsza niż liczba chorych randomizowanych – patrz wyżej); **odsetek chorych, którzy zmienili terapię z MP na MPT w czasie badania; ***możliwość obniżenia dawki do 50 mg/d w przypadku wystąpienia niehematologicznych ZN 2 stopnia (GIMEMA), neuropatii obwodowej 1 lub 2 stopnia (IFM 01/01) lub innych wskazań; #terapię podtrzymującą otrzymało 21 chorych: talidomid w skojarzeniu z deksametazonem otrzymało 12 chorych, a deksametazon w monoterapii 9 chorych, w tym 13 chorych przez ≤3 miesiące i 8 chorych przez ≤5 miesięcy; ##redukcja dawki bortezomibu i/lub melfalanu w przypadku, gdy wystąpiły określone wcześniej hematologiczne ZN lub niehematologiczne ZN 3 lub 4 stopnia; w przypadku wystąpienia bólu neuropatycznego lub obwodowej neuropatii czuciowej zmniejszono dawkę bortezomibu zgodnie z wytycznymi; ###dawka talidomidu nie była określona w protokole, badaczom w poszczególnych ośrodkach doradzono dawkę 200 mg/d przez 2-4 tyg., potem 400 mg/d, jednak dawkowanie leku zależało od konkretnego badacza.

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

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
IFM 01/01	tak	opisane	<i>Central Hospital, Nancy, France</i>	tak	H: <i>brak danych</i>	tak
IFM 99-06	tak	opisane	<i>University Hospital, Lille</i>	tak*	H: <i>brak danych</i>	tak
GIMEMA	tak	opisane	<i>Gruppo Italiano per lo Studio del Mieloma Multiplo</i>	tak	H: <i>brak danych</i>	tak
HOVON 49	tak	opisane	<i>Dutch Haemato-Oncology Association (Stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland) (HOVON) (Netherlands)</i>	tak	H: <i>brak danych</i>	tak
NMSG	tak	opisane	<i>Norwegian University of Science and Technology</i>	tak**	H: <i>brak danych</i>	tak
Sacchi 2011	tak	opisane	<i>Gruppo Italiano Studio Linfomi</i>	tak	H: <i>brak danych</i>	nie
TMSG	tak	opisane	<i>Erkim Ilac A.S.</i>	tak	H: <i>brak danych</i>	nie
VISTA	tak	opisane	<i>Millennium Pharmaceuticals, Inc.</i>	tak	H: <i>brak danych</i>	tak

*analizę potwierdzającą wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego (OS) przeprowadzono w populacji *per protocol* (zgodnie z protokołem), natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leków;

**analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leków.

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.⁷ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących

się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu do terapii skojarzonej melfalanem i prednizonem oraz terapii skojarzonej bortezomibem, melfalanem i prednizonem charakteryzowały się umiarkowaną jakością. Żadne z badań nie otrzymało maksymalnej liczby punktów.

Jakość badań porównujących MPT i MP oceniono średnio na 2,4 pkt. Krytyczna ocena badań wynikała głównie z braku zaślepienia (5 badań) lub braku opisu metod zaślepienia (2 badania) oraz braku opisu metod randomizacji (5 badań). Ponadto, w badaniu TMSG opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za niewystarczający.

Badanie VISTA porównujące schematy MPB i MP oceniono na 2 pkt – krytyczna ocena badania wynikała z braku zaślepienia oraz braku opisu metod randomizacji.

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
IFM 01/01	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	1	3	IIA
IFM 99-06	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - badanie otwarte	1	2	IIA
GIMEMA	2	0 - badanie otwarte	1	3	IIA
HOVON 49	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - badanie otwarte	1	2	IIA
NMSG	2	1 - brak opisu metod zaślepienia*	1	4	IIA
Sacchi 2011	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - badanie otwarte	1	2	IIA

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
TMSG	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - badanie otwarte	0**	1	IIA
VISTA	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - badanie otwarte	1	2	IIA

*przyjmowanie talidomidu lub placebo było zaślepienie w stosunku do pacjenta, lekarza i monitora badania; **podano jedynie łączną liczbę chorych dla obu grup, którzy przegrali badanie przed rozpoczęciem leczenia z powodu wycofania zgody (1), zgonu (4) oraz innych przyczyn (2).

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
IFM 01/01	<ul style="list-style-type: none"> chorzy >75 lat z nowo rozpoznany MM stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: II lub III (I pod warunkiem spełnienia kryteriów wysokiego ryzyka) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z innym nowotworem w historii z wyjątkiem raka podstawnocomórkowego skóry lub raka szyjki macicy pierwotna lub związana z MM amyloidoza stopień sprawności wg WHO ≥ 3 (jeśli nie był związany z MM) znaczna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 50 mg/dl klinicznie istotne zaburzenia serca lub wątroby klinicznie istotna neuropatia obwodowa zakrzepica żylna w ciągu ostatnich 6 miesięcy zakażenie wirusem HIV lub wirusem wątroby typu B lub C
IFM 99-06	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku 65-75 lat z nieleczonym MM lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: II lub III (I pod warunkiem spełnienia kryteriów wysokiego ryzyka) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z innym nowotworem w historii z wyjątkiem raka podstawnocomórkowego skóry lub raka szyjki macicy pierwotna lub związana z MM amyloidoza stopień sprawności wg WHO ≥ 3 (jeśli nie był związany z MM) znaczna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 50 mg/dl zaburzenia serca lub wątroby neuropatia obwodowa

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
GIMEMA	<ul style="list-style-type: none"> dopuszczono możliwość uprzedniego leczenia zmian miejscowych minimalnymi dawkami radioterapii w celu złagodzenia objawów chorzy z nieleczonym MM w wieku >65 lat lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: II lub III mierzalne parametry choroby zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych kobiety w wieku rozrodczym tylko pod warunkiem negatywnego wyniku testu ciążowego 	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie wirusem HIV lub wirusem wątroby typu B lub C inne choroby nowotworowe choroba psychiczna neuropatia obwodowa 2. stopnia *nieprawidłowa czynność serca, przewlekłe choroby dróg oddechowych i zaburzenia funkcji wątroby lub nerek nie były przyczyną wykluczenia z badania
HOVON 49	<ul style="list-style-type: none"> chorzy >65 lat z nowo rozpoznany MM stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: IB, II, III stopień sprawności wg WHO: 0-3 mierzalne parametry nowotworowe 	<ul style="list-style-type: none"> amyloidoza łańcuchów lekkich polineuropatia ciężkie dysfunkcje serca, płuc i wątroby niewydolność nerek uzależniona od dializy niekontrolowane infekcje zakażenie wirusem HIV inne choroby nowotworowe uprzednie stosowanie chemioterapii lub kortykosteroidów
NMSG	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z nieleczonym objawowym MM w wieku >65 lat lub niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: I, II lub III stopień sprawności wg WHO: 0-4 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku rozrodczym choroba psychiczna spodziewana średnia długość życia <3 miesięcy
Sacchi 2011	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z nowo rozpoznany MM w wieku >65 lat lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: II lub III 	<ul style="list-style-type: none"> amyloidoza pierwotna polineuropatia ciężkie zaburzenia wątroby, serca i płuc zakażenie wirusem HIV wirusowe zapalenie wątroby typu C lub obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBs-Ag) niewydolność nerek uzależniona od dializy

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
TMSG	<ul style="list-style-type: none"> • stopień sprawności ECOG: ≤3 • chorzy >55 lat z nieleczonym MM niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych • stopień sprawności ECOG: 0, 1 lub 2 • kobiety w wieku rozrodczym tylko w przypadku potwierzonego braku ciąży i gotowością do stosowania antykoncepcji • zaburzenia czynności nerek i wątroby akceptowalne • brak ciężkiej demencji, zdolność do samodzielnego przyjmowania leków w domu • brak systemowych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, płuc, serca i układu nerwowego 	<ul style="list-style-type: none"> • inne nowotwory w historii • kobiety w wieku rozrodczym • choroba psychiczna • szpiczak mnogi bezobjawowy lub pojedyncza plasmacytoma kości lub plasmacytoma pozaszpiczakowa (brak potwierdzenia szpiczaka mnogiego) • obecne uprzednio lub równocześnie nowotwory złośliwe z wyjątkiem chirurgicznego usunięcia raka podstawnokomórkowego skóry lub innych nowotworów <i>in situ</i> • uprzednie leczenie MM z wyjątkiem miejscowej radioterapii w minimalnych dawkach w leczeniu bólu kostnego • inne choroby wykluczające podawanie chemioterapii lub przestrzegania zaleceń lekarskich • poważne choroby medyczne lub psychiczne uniemożliwiające wydanie świadomej zgody • neuropatia obwodowa stopnia >2 wg NCI
VISTA	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z nowo rozpoznanym, nieleczonym, objawowym MM w wieku ≥65 lat lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych • mierzalne parametry choroby 	<ul style="list-style-type: none"> • obecne lub uprzednie systemowe leczenie MM, w tym za pomocą steroidów (wyjątek: krótkotrwałe, do 4 dni, leczenie steroidami w nagłych przypadkach oraz stosowanie bisfosfonianów) • radioterapia, plazmafereza, duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją • reakcja alergiczna na bor lub mannitol w historii • neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny ≥2 stopnia • niekontrolowane lub ciężkie choroby układu krążenia, w tym zawał serca, niekontrolowana angina, choroby osierdzia, amyloidoza serca • inne nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem leczonego nieaktywnego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry oraz raka szyjki macicy • współistnienie innych poważnych chorób np. zakażenia ogólnoustrojowe, niekontrolowana cukrzyca • użycie badanych leków w ciągu 30 dni przed randomizacją

4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji chorych w badaniach pierwotnych.

We włączonych do analizy badaniach populację stanowili chorzy z nieleczonym szpiczakiem mnogim w wieku powyżej 65 roku życia lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych. Granicę wieku powyżej 75 lat przyjęto w badaniu IFM 01/01.

Średnia wieku chorych w badaniach wynosiła 73,8 lat. W badaniu IFM 99-06 nie podano średniego wieku populacji, zaznaczono jedynie, że chorzy ≥ 70 r.ż. stanowili 40% populacji w grupie MPT i 43% populacji w grupie MP.

W większości ramion mężczyźni stanowili ponad połowę populacji (50%-61%), płeć żeńska była w przewadze w badaniu Sacchi 2011, ramieniu MPT w badaniu IFM 01/01 i ramieniu MP w badaniach TMSG i VISTA.

W badaniu VISTA większość stanowili chorzy rasy białej pochodzący z Europy o stopniu sprawności wg Karnofskiego >70 oraz litycznymi zmianami kostnymi.

Większość chorych w badaniach charakteryzowała się II lub III stopniem zaawansowania MM wg klasyfikacji Durie i Salmona, II stopniem zaawansowania MM wg klasyfikacji ISS oraz 0-2 stopniem sprawności wg WHO.


U chorych przeważały immunoglobuliny IgG, natomiast wśród łańcuchów lekkich (κ i λ) większość stanowiły łańcuchy κ .

Najczęstszym zaburzeniem chromosomowym, zidentyfikowanym u chorych za pomocą badania FISH (hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ*) była delecja 13q.

W badaniu HOVON 49 liczba ognisk MM ≥ 3 występowała u większości chorych w obu grupach, podczas gdy w badaniach IFM 01/01 i IFM 99-06 podano wartość łączną dla liczby ognisk MM ≥ 1 , które obserwowano u ok. 79% chorych.

Stężenie kreatyniny kształtowało się na poziomie 0,8 mg/dl w badaniu GIMEMA i 1,2-1,3 mg/dl w badaniu TMSG. W badaniu NMSG stężenie kreatyniny wynosiło 94-95 μM , natomiast w badaniu IFM 01/01 klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min zaobserwowano u ok. 13% chorych. W badaniu VISTA u większości chorych klirens kreatyniny wynosił 30-60 ml/min.

Stężenie β_2 -mikroglobuliny mieściło się w zakresie 3,6-5,1 mg/l, stężenie albuminy wynosiło ok. 3,5 g/dl, hemoglobiny ok. 10 g/dl, natomiast wapnia 2,25-2,5 mM/l. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej w badaniu TMSG wynosiło 229-239 IU/l, natomiast w badaniu IFM 99-06 stężenie LDH ≥ 300 IU/l stwierdzono u 63,5% chorych. Stężenie białka C-reaktywnego wynosiło 2-2,53 mg/l w badaniu GIMEMA, natomiast w badaniu IFM 99-06 stężenie ≥ 6 mg/l obserwowano u 46,5% chorych.



Obecność białka Bence-Jonesa stwierdzono u 8-13% chorych, nieprawidłowy elektromiogram u 34,5% chorych (badanie IFM 01/01), a znaczne występowanie chorób współistniejących u 61% chorych (IFM 01/01). Plasmocytoma szpiku kostnego w badaniu GIMEMA wynosiła średnio 45%-50%, a w badaniu VISTA 40,5%. Około 33% chorych w badaniu VISTA miało chorobę serca w historii. Liczba płytek krwi w badaniu VISTA kształtowała się na poziomie 221 500/mm³.

W ramach poszczególnych badań proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion.

Charakterystyki chorych włączonych do poszczególnych badań, zwłaszcza w przypadku najważniejszych kryteriów, takich jak stopień zaawansowania choroby czy stopień sprawności, również nie różniły się znacznie między sobą: zarówno w badaniach IFM 01/01 oraz IFM 99-06, jak i w pozostałych, zdecydowaną większość obu grup stanowili chorzy z II lub III stopniem zaawansowania szpiczaka mnogiego wg Durie i Salmona, II stopniem zaawansowania szpiczaka wg klasyfikacji ISS oraz 0-2 stopniem sprawności wg WHO.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Wiek, średnia, lata	Mężczyźni, n (%)	Stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona, n (%)				Stopień zaawansowania MM wg ISS, n (%)			Znaczne wyst. chorób współistniejących, n (%)
				I	II	III	B	I	II	III	
IFM 01/01					łącznie dla II i III:						
MPT	113	78,5	43 (38)	bd		100 (89)	8 (7)	25/98 (25)	39/98 (40)	34/98 (35)	70 (62)
MP	116	78,5	61 (53)	bd		107 (93)	14 (12)	26/104 (25)	47/104 (45)	31/104 (30)	69 (60)
IFM 99-06		≥70, n (%)			łącznie dla II i III:						
MPT	125	50 (40)	63 (50)	bd		112 (90)	12 (10)	38/112 (34)	42/112 (38)	32/112 (29)	bd
MP	196	84 (43)	109 (56)	bd		177 (91)	15 (8)	61/182 (34)	67/182 (37)	54/182 (30)	bd
GIMEMA											
MPT	167	72	90 (54)	bd	62 (37)	105 (63)	18 (11)	32 (23)	66 (48)	38 (29)	bd
MP	164	72	89 (54)	bd	63 (38)	101 (62)	20 (12)	32 (25)	59 (46)	37 (29)	bd
HOVON 49											
MPT	165	72	94 (57)	1 (0,6)	40 (24)	124 (75)	20 (12)	44 (27)	42 (25)	32 (19)	bd
MP	168	73	92 (55)	0 (0,0)	45 (27)	123 (73)	17 (10)	39 (23)	39 (23)	29 (17)	bd
NMSG											
MPT	182	74,6	93 (51)	22 (12)	75 (41)	78 (43)	bd	24 (13)	67 (37)	66 (36)	bd
MP	175	74,1	107 (61)	32 (18)	54 (31)	81 (46)	bd	32 (18)	75 (43)	53 (30)	bd
Sacchi											
MPT	64	76	29 (45)	bd	40 (62)	24 (38)	bd	22 (34)	27 (42)	14 (22)	bd
MP	54	79	26 (48)	bd	23 (42)	31 (58)	bd	12 (22)	21 (39)	16 (30)	bd
TMSG											
MPT	58	69,0	35 (60,3)	1 (1,7)	34 (58,6)	23 (39,7)	bd	10 (19,6)	19 (37,3)	22 (43,1)	bd
MP	57	72,0	27 (47,4)	5 (9,1)	26 (47,3)	24 (43,6)	bd	10 (19,2)	21 (40,4)	21 (40,4)	bd
VISTA											
MPB	344	71	175 (51)	bd	bd	bd	bd	65 (19)	162 (47)	120 (35)	bd
MP	338	71	166 (49)	bd	bd	bd	bd	64 (19)	159 (47)	115 (34)	bd

Tabela 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Stopień sprawności wg WHO, n (%)				Łańcuchy lekkie Ig, n (%)		Typ immunoglobulin, n (%)				
		0	1	2	≥3	κ	λ	IgG	IgA	IgD	Lekkie	Inne
IFM 01/01												
MPT	113	bd	bd	bd	9 (8)	bd	bd	bd	31 (28)	bd	bd	bd
MP	116	bd	bd	bd	7 (6)	bd	bd	bd	34 (30)	bd	bd	bd
IFM 99-06												
MPT	125	bd	bd	bd	10 (8)	bd	bd	bd	25 (20)	bd	bd	bd
MP	196	bd	bd	bd	13 (7)	bd	bd	bd	43 (22)	bd	bd	bd
GIMEMA												
MPT	167	bd	bd	bd	10 (6)	bd	bd	108 (65)	41 (24)	bd	bd	bd
MP	164	bd	bd	bd	8 (5)	bd	bd	104 (63)	43 (26)	bd	bd	bd
HOVON 49												
MPT	165	67 (41)	73 (44)	20 (12)	5 (3)	97 (59)	68 (41)	97 (59)	50 (30)	1 (0,6)	17 (10)	bd
MP	168	54 (32)	81 (48)	25 (15)	8 (5)	110 (65)	57 (34)	103 (61)	49 (29)	0 (0,0)	16 (10)	bd
NMSG												
MPT	182	łącznie dla stopni 0, 1 i 2			49 (27)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	175	122 (67)										
MPT	175	114 (65)			58 (33)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Sacchi												
MPT	64	łącznie dla stopni 0, 1 i 2			8 (12)	bd	bd	47 (73)	12 (19)	bd	bd	bd
MP	54	53 (83)										
MPT	54	46 (85)			5 (9)	bd	bd	34 (63)	13 (24)	bd	bd	bd
TMSG												
MPT	58	2 (3,5)	28 (49,1)	25 (43,9)	2 (3,5)	32 (60,4)	21 (39,6)	44 (83,0)	7 (13,2)	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)
MP	57	6 (10,5)	21 (36,8)	28 (49,1)	2 (3,5)	28 (51,9)	26 (48,1)	35 (71,4)	10 (20,4)	2 (4,1)	1 (2,0)	1 (2,0)

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Stopień sprawności wg WHO, n (%)				Łańcuchy lekkie Ig, n (%)		Typ immunoglobulin, n (%)				
		0	1	2	≥3	κ	λ	IgG	IgA	IgD	Lekkie	Inne
VISTA												
MPB	344	bd	bd	bd	bd	bd	bd	220 (64)	83 (24)	3 (1)	28 (8)	IgM, biklonalne
MP	338	bd	bd	bd	bd	bd	bd	210 (62)	88 (26)	3 (1)	27 (8)	3 (1), 7 (2)

Tabela 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	FISH, n (%)				Kreatynina			B ₂ -mikroglobulina		
		del 13q	t (11; 14)	del 53p	t (4; 14)	średnia (zakres), mg/dl	≤2 mg/dl, n (%)	>2 mg/dl, n (%)	średnia (zakres), mg/l	≤3,5 mg/l, n (%)	>3,5 mg/l, n (%)
IFM 01/01						klirens kreatyniny ≤30 ml/min, n (%)					
MPT	113	bd	bd	bd	bd				bd	bd	70/101 (69)
MP	116	bd	bd	bd	bd				bd	bd	73/107 (68)
IFM 99-06									bd	bd	69/112 (62)
MPT	125	49/101 (49)	11/58 (19)	bd	10/57 (18)	bd	bd	11/124 (9)	bd	bd	110/182(60)
MP	196	72/147 (52)	11/95 (12)	bd	7/95 (7)	bd	bd	13 (7)			
GIMEMA											
MPT	167	bd	bd	bd	bd	0,8 (0,6-4,2)	bd	bd	3,8 (0,36-25,4)	64 (38)	83 (50)
MP	164	bd	bd	bd	bd	0,8 (0,6-6,8)	bd	bd	3,6 (0,44-37,5)	67 (41)	77 (47)
HOVON 49											
MPT	165	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4,0 (1,5-11,1)	bd	bd
MP	168	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4,0 (1,9-14,1)	bd	bd
NMSG						μM					
MPT	182	bd	bd	bd	bd	95 (77-131)	bd	bd	4,5 (3,1-8,8)	bd	bd
MP	175	bd	bd	bd	bd	94 (79-135)	bd	bd	4,2 (3,1-6,4)	bd	bd

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	FISH, n (%)				Kreatynina			B ₂ -mikroglobulina			
		del 13q	t (11; 14)	del 53p	t (4; 14)	średnia (zakres), mg/dl	≤2 mg/dl, n (%)	>2 mg/dl, n (%)	średnia (zakres), mg/l	≤3,5 mg/l, n (%)	>3,5 mg/l, n (%)	
Sacchi												
MPT	64	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4,8 (2-9)	bd	bd	
MP	54	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4,8 (2-9)	bd	bd	
TMSG												
MPT	58	8 (34,8)	1 (4,3)	7 (30,4)	bd	1,3 (0,7-14,7)	47 (81,0)	11 (19,0)	5,1 (0,30-80,0)	16 (30,8)	36 (69,2)	
MP	57	5 (29,4)	1 (5,9)	7 (41,2)	1 (5,9)	1,2 (0,6-8,7)	53 (93,0)	4 (7,0)	4,9 (0,43-39,9)	12 (23,1)	40 (76,9)	
VISTA												
MPB	344	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4,2 (1,7-21,6)	bd	bd	
MP	338	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4,3 (0,6-60,9)	bd	bd	

Tabela 14. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Badanie radiol. szkieletu - liczba ognisk, n (%)				Albuminy, g/dl, średnia (zakres)	Hemoglobina, g/dl, średnia, (zakres)	Wapń, mM/l, średnia (zakres)	Białko C-reaktywne, mg/l, średnia (zakres)	Białko Bence-Jonesa, n (%)	Plasmocytoza szpiku kostnego, %, średnia (zakres)	Nieprawidłowy elektromiogram, n (%)	Dehydrogenaza mleczanowa, IU/l, średnia (zakres)
		0	1	2	≥3								
IFM 01/01													
MPT	113	bd	łącznie 87 (78)		<3,5 g/dl, n(%) 27/110 (25)	bd	bd	bd	bd	bd	17/54 (31)	bd	
MP	116	bd	łącznie 93 (82)		34/113 (30)	bd	bd	bd	bd	bd	22/58 (38)	bd	
IFM 99-06													
MPT	125	bd	łącznie 90 (76)		<3,5 g/dl, n(%) 24 (19)	bd	≥105 mg/l, n (%) 17 (14)	≥6 mg/l, n (%) 50/114 (44)	bd	bd	bd	≥300, n (%) 65/107 (61)	
MP	196	bd	łącznie 154 (79)		45/194 (23)	bd	40 (20)	85/173 (49)	bd	bd	bd	116/175 (66)	
GIMEMA													
MPT	167	bd	bd	bd	bd	3,5 (2,1-4,9)	10,7 (7,6-16,2)	2,28 (0,9-3,3)	2,53 (0,007-157)	18 (11)	45 (5-95)	bd	bd
MP	164	bd	bd	bd	bd	3,6 (1,8-4,9)	10,0 (10,1-15,5)	2,27 (0,9-3,9)	2,0 (0,001-66,7)	17 (11)	50 (2-95)	bd	bd

Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego
– analiza kliniczna

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Badanie radiol. szkieletu - liczba ognisk, n (%)				Albuminy, g/dl, średnia (zakres)	Hemoglobina, g/dl, średnia, (zakres)	Wapń, mM/l, średnia (zakres)	Białko C-reaktywne, mg/l, średnia (zakres)	Białko Bence-Jonesa, n (%)	Plasmocyto ma szpiku kostnego, %, średnia (zakres)	Nieprawidłowy elektromiogram, n (%)	Dehydrogenaza mleczanowa, IU/l, średnia (zakres)
		0	1	2	≥3								
HOVON 49													
MPT	165	46	13	5	93	3,4 (2,2-4,4)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
MP	168	49	8	10	97	3,4 (2,4-4,4)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
NMSG													
MPT	182	bd	bd	bd	bd	bd	10,3 (9,3-11,8)	2,5 (2,4-2,7)	bd	bd	bd	bd	
MP	175	bd	bd	bd	bd	bd	10,8 (9,7-11,8)	2,5 (2,4-2,6)	bd	bd	bd	bd	
Sacchi													
MPT	64	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5 (8)	bd	bd	
MP	54	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	7 (13)	bd	bd	
TMSG													
MPT	58	bd	bd	bd	bd	3,6 (2,0-4,9)	9,6 (6,3-13,3)	2,3 (1,8-3,2)	bd	bd	bd	229 (84-895)	
MP	57	bd	bd	bd	bd	3,6 (2,2-4,6)	9,8 (6,3-15,3)	2,3 (1,6-3,2)	bd	bd	bd	239 (87-648)	
VISTA													
MPB	344	bd	bd	bd	bd	3,3 (1,3-4,7)	10,4 (6,4-15,9)	bd	bd	40	bd	bd	
MP	338	bd	bd	bd	bd	3,3 (1,4-5,0)	10,6 (7,3-16,5)	bd	bd	41	bd	bd	

Tabela 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.

Badanie, grupa	Liczba populacji	Rasa, n (%)				Region, n (%)			Stopień sprawności wg Karnofskiego ≤70, n (%)	Lityczne zmiany kostne, n (%)
		biała	żółta	czarna	inna	Europa	Ameryka Płn	Inny		
VISTA										
MPB	344	304 (88)	33 (10)	5 (1)	2 (1)	272 (79)	31 (9)	38 (11)	122 (35)	224/343 (65)
MP	338	295 (87)	36 (11)	7 (2)	0 (0)	264 (78)	30 (9)	44 (13)	111 (33)	222/336 (66)

Tabela 16. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji	B ₂ -mikroglobulina, mg/l, n (%)			Albumina, g/dl, n (%)		Klirens kreatyniny, ml/min, n (%)			Liczba płytek krwi/mm ³ , średnia (zakres)	Choroba serca w historii, n (%)
		<2,5	2,5-5,5	>5,5	<3,5	≥3,5	<30	30-60	>60		
VISTA											
MPB	344	41 (12)	189 (55)	114 (33)	200 (58)	144 (42)	21 (6)	165 (48)	158 (46)	221 500 (68 000-515 000)	121 (35)
MP	338	41 (12)	186 (55)	112 (33)	210 (62)	128 (38)	17 (5)	169 (50)	155 (46)	221 500 (33 000-587 000)	105 (31)

*we wszystkich badaniach z wyjątkiem NMSG w celu określenia zakresów poszczególnych parametrów zastosowano 95% przedział ufności, natomiast w badaniu NMSG wykorzystano rozstęp międzykwartyłowy 25%-75%.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

Tabela 17. Zestawienie punktów końcowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
IFM 01/01	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • odpowiedź na leczenie • zdarzenia niepożądane (ZN)
IFM 99-06	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • przeżycie po progresji choroby • zdarzenia niepożądane (ZN)
GIMEMA	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • czas do progresji choroby (TTP) • przeżycie po progresji choroby • zdarzenia niepożądane (ZN)
HOVON 49	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • jakość życia (QoL) • zdarzenia niepożądane (ZN)
NMSG	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • czas do progresji choroby (TTP) • odpowiedź na leczenie • jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 • zdarzenia niepożądane (ZN)
Sacchi 2011	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie • zdarzenia niepożądane (ZN) 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
TMSG	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie • zdarzenia niepożądane (ZN) 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od choroby (DFS) • przeżycie całkowite (OS)

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
VISTA	<ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji choroby (TTP) 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie • czas odpowiedzi na leczenie • czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie • częstość całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) • czas do kolejnej terapii • przeżycie całkowite (OS) • jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-MY24

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w aneksie 12.3.

Punkty końcowe raportowane w badaniach posiadały zbliżone definicje. Przeżycie mierzone było m.in. od momentu rejestracji, randomizacji lub diagnozy choroby, co nieznacznie ogranicza ich interpretację, podobnie jak kryteria odpowiedzi na leczenie opisywane, które były opisane skrótowo. Jedynie w badaniu GIMEMA, HOVON 49 oraz VISTA podano, że odpowiedzi na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami odpowiednio *European Group for Blood and Marrow Transplantation–International Bone Marrow Transplant Registry*, *European Bone Marrow Transplantation Group* oraz *European Group for Blood and Marrow Transplantation* i *International Uniform Response Criteria*.

Wystąpienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniach GIMEMA, HOVON 49 i Sacchi 2011 oceniano zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria* (NCI CTC), natomiast w pozostałych badaniach nie podano definicji zdarzeń niepożądanych. Niemalże wszystkie zdarzenia niepożądane raportowano z uwzględnieniem stopnia toksyczności.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Przyczyny wykluczenia chorych z badań włączonych do analizy zestawiono w poniższej tabeli. Uwzględniono wszystkich chorych, również tych, którzy nie rozpoczęli badania m.in. z powodu zgonu, wycofania zgody, utraty z obserwacji, złego stanu klinicznego czy nieprzestrzegania protokołu.

Największy odsetek chorych ukończyło badanie Sacchi 2011 oraz GIMEMA: odpowiednio 80% i 72% chorych w grupie MPT oraz 67,7% i 75% chorych w grupie MP.

Badanie HOVON 49 w czasie pisania publikacji ukończyło 46 (27%) chorych w grupie MP, natomiast leczenie kontynuowało 19 (11%) chorych w grupie MP i 74 (43%) chorych w grupie MPT.

Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie IFM 01/01 był stosunkowo niewielki – 11,3% chorych w grupie MPT i 6,8% chorych w grupie MP, zwłaszcza w porównaniu do badania GIMEMA oraz Sacchi 2011 (wyniki przedstawiono powyżej).

Badanie VISTA ukończyła ponad połowa chorych: 57,8% chorych w grupie MPB i 50% chorych w grupie MP.

W badaniu IFM 99-06, NMSG oraz TMSG nie podano odsetka chorych, którzy ukończyli badanie. W badaniu TMSG podano jedynie łączną dla obu grup liczbę chorych, którzy przerwali badanie przed jego rozpoczęciem.

We wszystkich badaniach, z wyjątkiem GIMEMA i IFM 99-06, oceniana populacja była mniej liczna niż randomizowana (różnice rzędu kilku osób), ze względu na nie uwzględnienie chorych z następującymi parametrami zidentyfikowanymi przed rozpoczęciem badania: zgon, wycofanie zgody, zły stan kliniczny, utrata z obserwacji, błędy w protokole/postępowanie niezgodne z protokołem.

Najczęstszą przyczyną przerwania badania było wystąpienie zdarzeń niepożądanych oraz progresja choroby, rzadziej zgon, wycofanie zgody, utrata z obserwacji czy nieprzestrzeganie protokołu. Niewielką część przyczyn nieukończenia badania stanowiły inne powody, takie jak zły stan kliniczny chorego, życzenie chorego, 2-krotna randomizacja tego samego chorego (badanie NMSG) i inne niezgodności.

Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie jest zależny od czasu obserwacji, schematów dawkowania, wielkości dawek leków itp., co z kolei ma wpływ na liczbę raportowanych zgonów, zdarzeń niepożądanych czy progresji choroby powodujących przerwanie leczenia, stąd obserwowane różnice pomiędzy badaniami należy interpretować w kontekście czasu trwania obserwacji.

Analizę odsetka chorych, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 6, a analizę zgonów – w rozdziale 5.

Tabela 18. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).

Badanie, grupa	Randomizowani	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Nieprzestrzeżenie zeganie protokołu	Zgony	Zdarzenia niepożądane	Progresja choroby	Nieznane powody	Inne powody	Chorzy, którzy ukończyli badanie
IFM 01/01										
MPT	115	9 (7,8)	bd	bd	6 (5,2)	48 (41,7)	37 (32,2)	bd	2 (1,7)	13 (11,3)
MP	117	8 (6,8)	bd	bd	16 (13,7)	15 (12,8)	69 (59,0)	bd	1 (0,9)	8 (6,8)
IFM 99-06										
MPT	125	bd	bd	9 (7,2)	1 (0,8)	bd	bd	bd	bd	bd
MP	196	bd	bd	2 (1,0)	3 (1,5)	bd	bd	bd	bd	bd
GIMEMA										
MPT	167	6 (3,6)	4 (2,4)	1 (0,6)	2 (1,2)	20 (12,0)	11 (6,6)	bd	3 (1,8)	120 (71,9)
MP	164	4 (2,4)	10 (6,1)	2 (1,2)	0 (0,0)	5 (3,0)	20 (12,2)	bd	0 (0,0)	123 (75,0)
HOVON 49										
MPT	171	bd	bd	bd	10 (5,8)	37 (21,6)	18 (10,5)	bd	32 (18,7)	0 (0,0)
MP	173	bd	bd	bd	8 (4,6)	10 (5,8)	52 (30,1)	bd	38 (22,0)	46 (26,6)
NMSG										
MPT	184	1 (0,5)	16 (8,7)	bd	bd	59 (32,1)	bd	8 (4,3)	12 (6,5)	bd
MP	179	1 (0,6)	11 (6,1)	bd	bd	18 (10,1)	bd	7 (3,9)	12 (6,7)	bd
Sacchi										
MPT	70	5 (7,1)	1 (1,4)	bd	bd	1 (1,4)	6 (8,6)	bd	1 (1,4)	56 (80,0)
MP	65	7 (10,8)	3 (4,6)	bd	bd	1 (1,5)	8 (12,3)	bd	2 (3,1)	44 (67,7)
TMSG										
MPT	60	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	62	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Łącznie***	122	1 (0,8)	bd	bd	4 (3,3)	bd	bd	bd	2 (1,6)	bd
VISTA										
MPB	344	35 (10,2)	bd	bd	14 (4,1)	52 (15,1)	24 (7,0)	bd	20 (5,8)	199 (57,8)
MP	338	19 (5,6)	bd	bd	17 (5,0)	49 (14,5)	73 (21,6)	bd	11 (3,3)	169 (50,0)

*progresja choroby, brak odpowiedzi na leczenie lub nawrót choroby **74 (43%) chorych w grupie MPT i 19 (11%) chorych w grupie MP kontynuowało terapię w momencie opracowywania publikacji; ***podane dane dotyczą wyłącznie okresu przed rozpoczęciem leczenia, nie podano liczby chorych w rozróżnieniu na grupy.

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

5.1 MPT vs MP

Ocenę skuteczności talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w porównaniu do terapii skojarzonej melfalanem i prednizonem przedstawiono na podstawie 7 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych.

We włączonych do analizy badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

1) przeżycie:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS);
- przeżycie po progresji choroby (ang. *survival time after progression*);
- zgony;

2) progresja choroby:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP);
- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS);
- progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD);
- progresja choroby powodująca przerwanie leczenia;

3) odpowiedź na leczenie:

- całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*, CR);
- bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*, VGPR);
- częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*, PR);
- mała odpowiedź na leczenie (ang. *minor response*, mR);
- minimalna odpowiedź na leczenie (ang. *minimal response*, MR);
- brak odpowiedzi na leczenie (ang. *non-response*, NR);
- choroba stabilna (ang. *stable disease*, SD);

4) jakość życia.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w aneksie 12.3.

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



Zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) wszystkich trzech leków (talidomidu, melfalanu, prednizonu) dopuszczone są odstępstwa od zalecanych dawek w zależności od stanu klinicznego chorego (w przypadku talidomidu wskazaniem do zmiany dawkowania jest m.in. rozpoznanie neuropatii obwodowej). W związku z powyższym, różnice w dawkowaniu leków pomiędzy badaniami uznano za w umiarkowanym stopniu wpływające na wnioskowanie.

We wszystkich badaniach analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). Dodatkowo, wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego (OS) uzyskane w badaniu IFM 99-06 potwierdzono w populacji *per protocol* (zgodnie z protokołem).

W analizach nie uwzględniono chorych z następującymi parametrami zidentyfikowanymi przed rozpoczęciem badania: zgon, wycofanie zgody, zły stan kliniczny, utrata z obserwacji, błędy w protokole/postępowanie niezgodne z protokołem.

Do analizy skuteczności włączono 1 804 chorych, z czego 874 chorych przyjmowało schemat MPT i 930 chorych schemat MP. Mediana okresu obserwacji mieściła się w zakresie od 23 miesięcy w badaniu TMSG do 51,5 miesięcy w badaniu IFM 99-06.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności raportowane w 7 włączonych do analizy badaniach.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowano wyniki w ramach dostępnych opublikowanych źródeł danych pierwotnych.

Tabela 19. Ocena skuteczności – zestawienie wyników: przeżycie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	2-letnie OS, n (%)	4-letnie OS, n (%)
HOVON 49			
MPT	165	111 (67)	71 (43)
MP	168	102 (61)	50 (30)

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Tabela 20. Ocena skuteczności MPT vs MP – zestawienie wyników: zgony.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgony*, n (%)	Zgony w ciągu 1. mies., n (%)	Zgony w ciągu 3 mies., n (%)	Zgony w ciągu 6 mies., n (%)	Zgony spow. ZN, n (%)	Zgony spow. PD, n (%)
IFM 01/01							
MPT	113	58 (51)	3 (2,7)	5 (4,4)	bd	1 (0,9)	36 (19,8)
MP	116	76 (65,5)	3 (2,6)	6 (5,2)	bd	1 (0,6)	54 (30,9)
IFM 99-06							
MPT	125	67 (53,6)	bd	3 (2)	bd	0 (0)	bd
MP	196	133 (67,9)	bd	13 (7)	bd	4 (2)	bd
GIMEMA							
MPT	167	77 (46)	bd	bd	bd	13 (7,8)	12 (7,2)
MP	164	69 (42)	bd	bd	bd	10 (6,1)	15 (9,1)
HOVON 49							
MPT	165	86 (52,1)	bd	bd	bd	bd	bd
MP	168	104 (61,9)	bd	bd	bd	bd	bd
NMSG							
MPT	182	109 (60,0)	bd	bd	35 (19)	bd	bd
MP	175	101 (57,7)	bd	bd	21 (12)	bd	bd
Sacchi 2011							
MPT	64	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	54	bd	bd	bd	bd	bd	bd
TMSG							
MPT	58	20 (34,5)	bd	2 (3,4)	bd	bd	bd
MP	57	21 (36,8)	bd	8 (14,0)	bd	bd	bd

ZN – zdarzenia niepożądane; PD – progresja choroby.

*liczba zgonów w poszczególnych badaniach pochodzi z publikacji Fayers 2011; **oceniono 124 chorych w grupie MPT i 193 chorych w grupie MP; ***w tym 23 zgony w grupie MPT i 12 w grupie MP wśród chorych powyżej 75 r.ż. oraz 12 zgonów w grupie MPT i 9 zgonów w grupie MP wśród chorych poniżej 75 r.ż.; #w tym 1 zgon w grupie MPT i 4 zgony w grupie MP związane były z wystąpieniem ciężkich ZN; ##w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, wszystkie 4 zgony spowodowane były infekcjami.

Tabela 21. Ocena skuteczności MPT vs MP – zestawienie wyników: progresja choroby.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	2-letnie PFS, n (%)	PFS od momentu rejestracji, n (%)	2-letnie EFS, n (%)	PD, n (%)	PD pow. przerw. leczenia, n (%)	NR+PD, n (%)
IFM 01/01					***		
MPT	113	bd	bd	bd	72 (64)	37 (32,7)	bd
MP	116	bd	bd	bd	84 (72)	69 (59,5)	bd
IFM 99-06							
MPT	125	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	196	bd	bd	bd	bd	bd	bd
GIMEMA					*		
MPT	167	bd	bd	bd	96 (57,5)	11 (6,6)	bd
MP	164	bd	bd	bd	116 (70,7)	20 (12,2)	bd
HOVON 49					**		
MPT	165	56 (34)	54 (33)	48 (29)	18 (11)	bd	56 (34)
MP	168	24 (14)	35 (21)	17 (10)	52 (31)	bd	92 (55)
NMSG							
MPT	182	bd	bd	bd	84 (46)	bd	bd
MP	175	bd	bd	bd	105 (60)	bd	bd
Sacchi 2011							
MPT	64	bd	bd	bd	5 (8)	6 (9,4)	bd
MP	54	bd	bd	bd	17 (32)	8 (14,8)	bd
TMSG							
MPT	58	bd	bd	bd	5 (8,8)	bd	bd
MP	57	bd	bd	bd	3 (5,4)	bd	bd

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); NR – brak odpowiedzi na leczenie (ang. *non-response*).

*progresja choroby lub nawrót; **niepowodzenie terapii indukcyjnej lub progresja choroby; ***terapię ratującą życie podano 131 (84%) chorym spośród 156 chorych z PD.

Tabela 22. Ocena skuteczności MPT vs MP – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	CR, n (%)	VGPR, n (%)	≥VGPR, n (%)	PR, n (%)	≥PR, n (%)	mR, n (%)	MR, n (%)	NR, n (%)	SD, n (%)	CR+VGPR+R, n (%)	CR+VGPR, n (%)
IFM 01/01		*		*		*						
MPT	113	7 (7)	bd	23 (21)	bd	66 (62)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	116	1 (1)	bd	8 (7)	bd	35 (31)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
IFM 99-06		**		**		**						
MPT	125	10 (13)	bd	35 (47)	bd	57 (76)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	196	4 (2)	bd	11 (7)	bd	57 (35)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
GIMEMA												
MPT	167	26 (15,6)	49 (29,3)	bd	115 (68,9)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	164	6 (3,7)	18 (11,0)	bd	78 (47,6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
HOVON 49												#
MPT	165	bd	bd	bd	bd	96 (58)	bd	bd	bd	bd	109 (66)	38 (23)
MP	168	bd	bd	bd	bd	54 (32)	bd	bd	bd	bd	76 (45)	13 (8)
NMSG												
MPT	182	23 (13)	18 (10)	42 (23)	63 (34)	104 (57)	26 (14)	bd	27 (15)	bd	bd	bd
MP	175	7 (4)	6 (3)	12 (7)	57 (33)	70 (40)	45 (26)	bd	47 (27)	bd	bd	bd
Sacchi												
MPT	64	13 (20)	bd	bd	38 (59)	bd	bd	5 (8)	bd	3 (5)	bd	bd
MP	54	4 (7)	bd	bd	23 (43)	bd	bd	4 (7)	bd	6 (11)	bd	bd
TMSG						***						
MPT	58	5 (8,8)	7 (12,3)	12 (21,1)	21 (36,8)	34 (57,9)	5 (8,8)	bd	bd	5 (8,8)	bd	bd
MP	57	5 (8,9)	4 (7,1)	9 (16,1)	12 (21,4)	21 (37,5)	9 (16,1)	bd	bd	10 (17,9)	bd	bd

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); mR – mała odpowiedź na leczenie (ang. *minor response*); MR – minimalna odpowiedź na leczenie (ang. *minimal response*); NR – brak odpowiedzi na leczenie (ang. *non-response*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*).

*oceniono 219 chorych: 107 w grupie MPT i 112 w grupie MP; **oceniono 240 chorych: 75 chorych w grupie MPT i 165 chorych w grupie MP; ***w tym 21/39 (53,8%) chorych w grupie MPT i 12/31 (38,7%) chorych w grupie MP w wieku <75 lat, 12/18 (66,7%) chorych w grupie MPT i 9/25 (36%) chorych w grupie MP w wieku ≥75 lat, 27/46 (58,7%) chorych w grupie MPT i 21/52 (40,4%) chorych w grupie MP ze stężeniem kreatyniny <2 mg/dl, 6/11 (54,5%) chorych w grupie MPT i 0/4 (0%) chorych w grupie ze stężeniem kreatyniny ≥2 mg/dl; #CR+VGPR odnotowano u 23% chorych w grupie MPT i 13% chorych w grupie MP w wieku ≥75 r.ż.

5.1.1 Przeżycie

We wszystkich badaniach włączonych do przeglądu punkty końcowe związane z przeżyciem opisano za pomocą mediany przeżycia (w miesiącach), a w 3 badaniach dodatkowo w postaci HR wraz z podaniem wartości poziomu istotności statystycznej lub przedziałów ufności, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) w grupie MPT w porównaniu do grupy MP wyrażone w postaci mediany przeżycia obserwowano w 4 badaniach (HOVON 49, IFM 01/01, IFM 99-06, Sacchi 2011), z czego najmniejszą różnicę pomiędzy grupami obserwowano w badaniu IFM 01/01 (4,9 miesiący), a największą w badaniu Sacchi 2011 (20 miesiący). W pozostałych 3 badaniach (GIMEMA, NMSG, TMSG) obserwowano skrócenie przeżycia całkowitego w grupie MPT w porównaniu do grupy MP o 2-3 miesiące.

Mediana przeżycia wolnego od choroby (DFS) była dłuższa o 7 miesiący w grupie MPT niż w grupie MP (badanie TMSG). Przeżycie po progresji choroby w badaniu GIMEMA było dłuższe w grupie MP w porównaniu do grupy MPT o 12,8 miesiący, natomiast w badaniu IFM 99-06 różnica pomiędzy grupami wyniosła 2 miesiące na korzyść chorych z grupy MPT.

W opracowaniu Fayers 2011 przedstawiono metaanalizę danych z poziomu pojedynczego chorego pochodzących z 6 badań porównujących schematy MPT i MP: GIMEMA, HOVON 49, IFM 99-06, IFM 01/01, NMSG i TMSG. Łącznie analizowano 1 685 chorych, wśród których odnotowano 920 zgonów (55%). W opracowaniu wykazano, że dodanie talidomidu do schematu MP poprawiło przeżycie całkowite (HR=0,83 [95% CI: 0,73; 0,94], p=0,004 - model Cox'a; mediana OS wzrosła o 6,6 miesiący z 32,7 miesiący dla MP do 39,3 miesiący dla MPT; 2-letnie OS wzrosło o 5,1% z 63,7% dla MP do 68,8% dla MPT). Metaanalizowane wartości HR dla poszczególnych badań były na granicy istotności statystycznej (HR=0,82 [95% CI:0,66, 1,03]).

Dodatkowo, w badaniu HOVON 49 podano odsetki chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy związany z przeżyciem w określonym czasie (2-letnie i 4-letnie przeżycie całkowite) – wyniki te metaanalizowano i przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresach *forest plot*.

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP obserwowano **4-letnie OS**





Tabela 23. Ocena skuteczności MPT vs MP – zestawienie wyników: przeżycie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	OS, mediana (95% CI), mies.	DFS, mediana (95% CI), mies.	Przeżycie po progresji, mediana (95% CI), mies.
DANE				
Badania pierwotne				
IFM 01/01				
MPT	113	44 [33,4; 58,7]	bd	bd
MP	116	29,1 [26,4; 34,9]	bd	bd
HR		0,68	bd	bd
p		0,028	bd	bd
IFM 99-06**				
MPT	125	51,6 [26,6; ∞]	bd	13,4
MP	196	33,2 [13,8; 54,8]	bd	11,4
HR		0,59 [0,46; 0,81]	bd	bd
p		0,0006	bd	bd
GIMEMA				
MPT	167	45	bd	11,5
MP	164	47,6	bd	24,3
HR		1,04 [0,76; 1,44]	bd	1,56 [1,09; 2,24]
p		0,79	bd	0,01
HOVON 49				
MPT	165	40	bd	bd
MP	168	31	bd	bd
HR		bd	bd	bd
p		0,05	bd	bd
NMSG				
MPT	182	29 [25-38]	bd	bd
MP	175	32 [27-38]	bd	bd
HR		bd	bd	bd
p		bd	bd	bd

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	OS, mediana (95% CI), mies.	DFS, mediana (95% CI), mies.	Przeżycie po progresji, mediana (95% CI), mies.
Sacchi 2011				
MPT	64	52	bd	bd
MP	54	32	bd	bd
HR		bd	bd	bd
p		0,07	bd	bd
TMSG				
MPT	58	26 [18,3; 33,7]	21 [15,9; 26,1]	bd
MP	57	28 [21,7; 34,3]	14 [10,3; 17,7]	bd
HR		bd	bd	bd
p		0,655	0,342	bd
Fayers 2011 - metaanaliza				
HR	809/876	0,82 [0,66; 1,03]	bd	bd
p		0,024	bd	bd
Fayers 2011 - model Cox'a				
MPT	809	39,3 [35,6; 44,6]	bd	bd
MP	876	32,7 [30,5; 36,6]	bd	bd
HR		0,83 [0,73; 0,94]	bd	bd
p		0,004	bd	bd

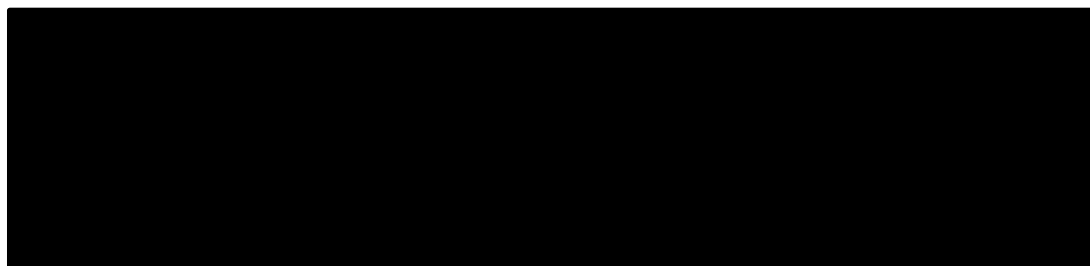
OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*); *od momentu osiągnięcia CR lub PR (nie od momentu rejestracji); **wyniki dla OS i PFS potwierdziła analiza w populacji *per protocol* (HR=0,56; p=0,02; wynik na korzyść MPT w porównaniu do MP); ***przeżycie po progresji lub nawrocie choroby.

Tabela 24. Wyniki metaanalizy MPT vs MP – przeżycie.

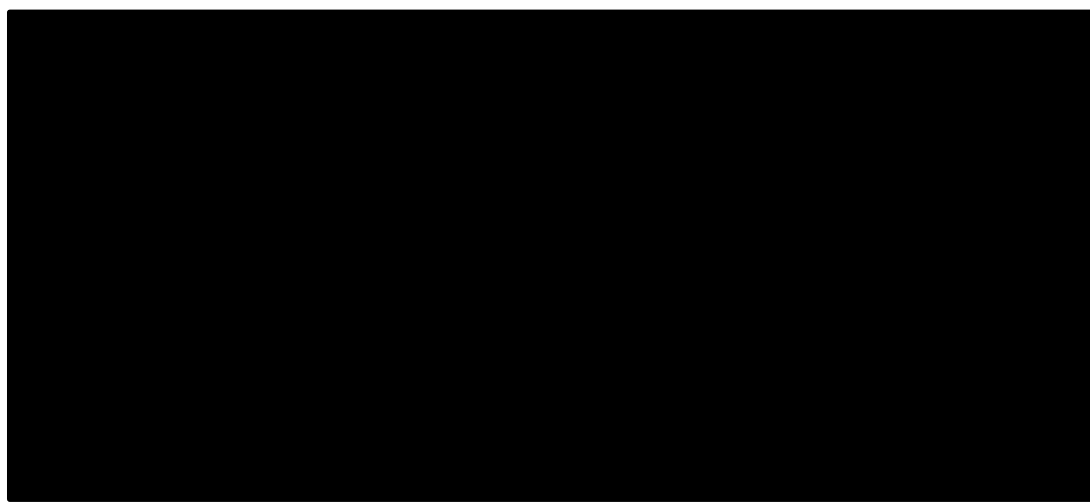
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
2-letnie OS	1	165/168					
4-letnie OS	1	165/168					

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

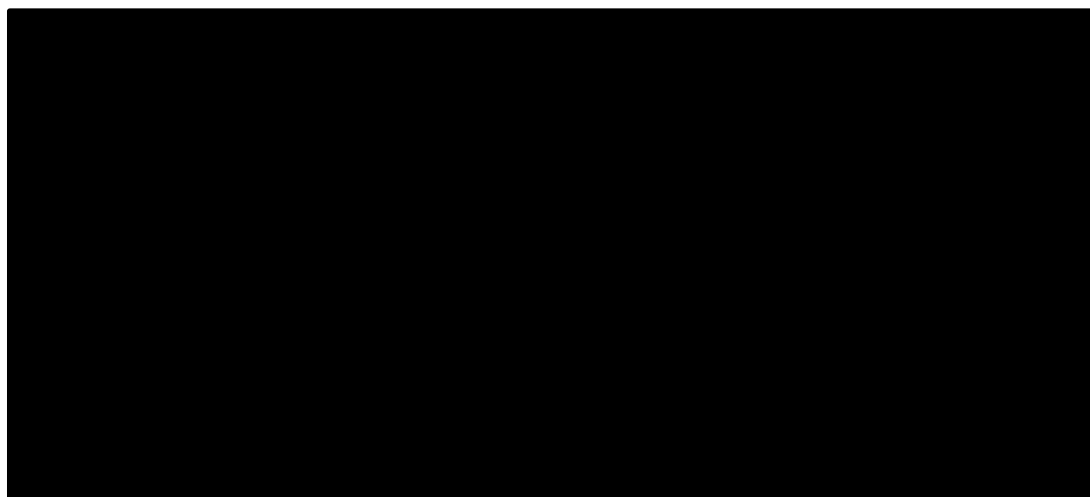
Rysunek 5. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Przeżycie (HR).



Rysunek 6. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Przeżycie (RR).



Rysunek 7. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Przeżycie (RD).



5.1.1.2 Zgony

Ze względu na ograniczenia danych dostępnych w publikacjach z badań pierwotnych łączną liczbę zgonów w badaniach włączonych do analizy określono na podstawie publikacji Fayers 2011. Autorzy przeglądu korzystali z protokołów badań i danych z poziomu indywidualnego chorego, w związku z czym dane te uznano za najbardziej aktualne i wiarygodne.

W analizie uwzględniono również liczbę zgonów w początkowym okresie badań (w ciągu 1. miesiąca, pierwszych 3 miesięcy oraz pierwszych 6 miesięcy leczenia). Osobno analizowano także liczbę zgonów spowodowanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych i progresją choroby.

Istotnie statystycznie częściej w grupie MP niż w grupie MPT występowały zgony łącznie oraz zgony spowodowane PD

Zgony w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia nie występowały istotnie statystycznie częściej w żadnej z grup.

Istotnie statystycznie częściej w grupie MP niż w grupie MPT występowały zgony łącznie oraz zgony w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia

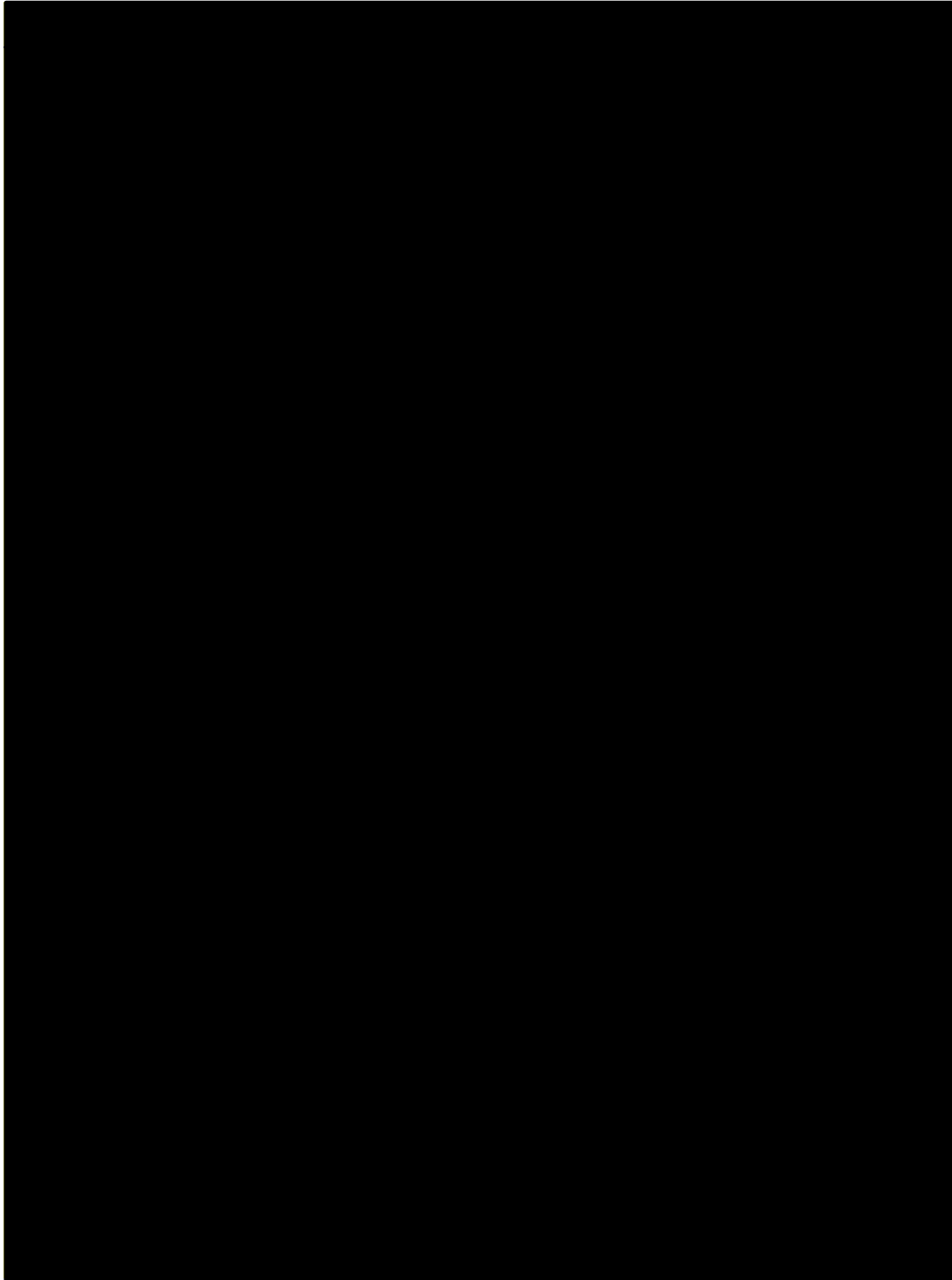
Częściej w grupie MP w porównaniu do grupy MPT występowały zgony spowodowane PD

Tabela 25. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - zgony.

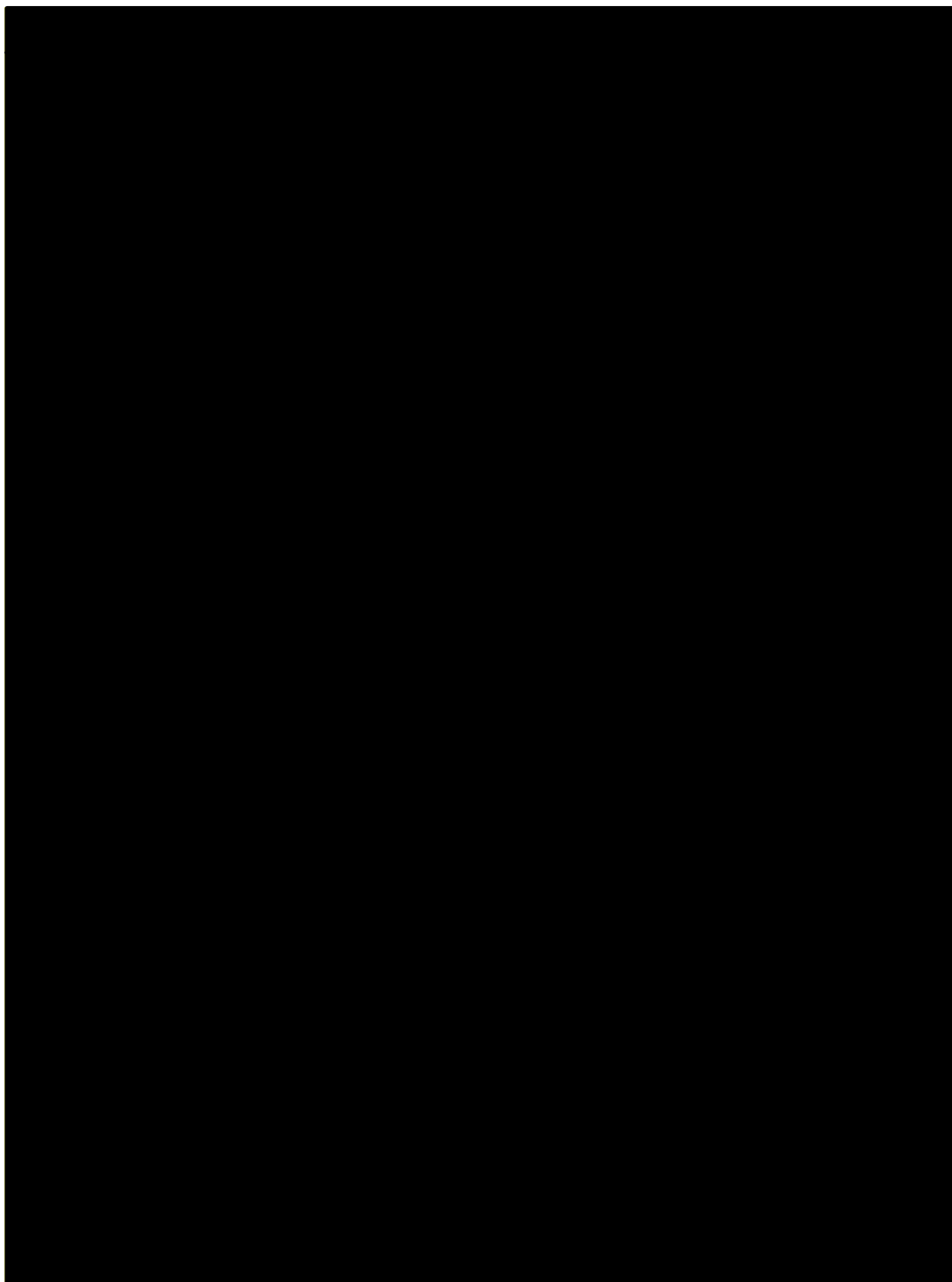
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
zgon z przyczyn ogólnych							
zgony łącznie	2	238/312	██████████	████	██████████	████	████
zgony w ciągu 1. mies.	1	113/116	██████████	████	██████████	████	████
zgony w ciągu pierwszych 3 mies.	2	238/312	██████████	████	██████████	████	████
zgony spowodowane ZN	2	238/312	██████████	████	██████████	████	████
zgony spowodowane PD	1	113/116	██████████	████	██████████	████	████
zgon z przyczyn choroby							
zgony łącznie	6	810/876	██████████	████	██████████	████	████
zgony w ciągu 1. mies.	1	113/116	██████████	████	██████████	████	████
zgony w ciągu pierwszych 3 mies.	3	295/366	██████████	████	██████████	████	████
zgony w ciągu pierwszych 6 mies.	1	182/175	██████████	████	██████████	████	████
zgony spowodowane ZN	3	404/473	██████████	████	██████████	████	████
zgony spowodowane PD	2	280/280	██████████	████	██████████	████	████

ZN – zdarzenia niepożądane; PD – progresja choroby.

Rysunek 8. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Zgony (RR).



Rysunek 9. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Zgony (RD).



[REDACTED]

Istotnie statystycznie częściej w grupie MP w porównaniu do MPT występowała PD powodująca przerwanie leczenia [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP obserwowano **2-letnie PFS** [REDACTED]
[REDACTED] **PFS od momentu rejestracji** [REDACTED]
[REDACTED] oraz **2-letnie EFS** [REDACTED]

[REDACTED]

Istotnie statystycznie częściej w grupie MP niż w grupie MPT występowała PD [REDACTED]
[REDACTED]
oraz NR+PD [REDACTED]

[REDACTED]

Częściej w grupie MP w porównaniu do grupy MPT występowała PD powodująca przerwanie leczenia [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 26. Ocena skuteczności MPT vs MP – zestawienie wyników: czas do progresji choroby.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	PFS, mediana (95% CI), mies.	EFS, mediana (95% CI), mies.	TTP, mediana (95% CI), mies.
Badania pierwotne				
IFM 01/01				
MPT	113	24,1 [19,4; 29,0]	bd	bd
MP	116	18,5 [14,6; 21,3]	bd	bd
HR		0,62	bd	bd
p		0,001	bd	bd
IFM 99-06**				
MPT	125	27,5	bd	bd
MP	196	17,8	bd	bd
HR		0,51 [0,39; 0,66]	bd	bd
p		<0,0001	bd	bd
GIMEMA				
MPT	167	21,8	bd	24,7
MP	164	14,5	bd	15
HR		0,63 [0,48; 0,81]	bd	0,57 [0,44; 0,75]
p		0,0004	bd	<0,001
HOVON 49				
MPT	165	15	13	bd
MP	168	11	9	bd
HR		bd	bd	bd
p		<0,001	<0,001	bd
NMSG				
MPT	182	15 [12-19]	bd	13 [11-15]
MP	175	14 [11-18]	bd	12 [10-14]
HR		bd	bd	bd
p		bd	bd	0,84

Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego
– analiza kliniczna

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	PFS, mediana (95% CI), mies.	EFS, mediana (95% CI), mies.	TTP, mediana (95% CI), mies.
Sacchi 2011				
MPT	64	33	bd	bd
MP	54	22	bd	bd
HR		bd	bd	bd
p		0,02	bd	bd
TMSG				
MPT	58	30	bd	bd
MP	57	31	bd	bd
HR		bd	bd	bd
p		bd	bd	bd
Fayers 2011 - metaanaliza				
HR	809/876	0,68 [0,56; 0,81]	bd	bd
p		0,026	bd	bd
Fayers 2011 - model Cox'a				
MPT	809	20,3 [18,8; 21,5]	bd	bd
MP	876	14,9 [14,0; 16,6]	bd	bd
HR		0,68 [0,61; 0,76]	bd	bd
p		<0,0001	bd	bd

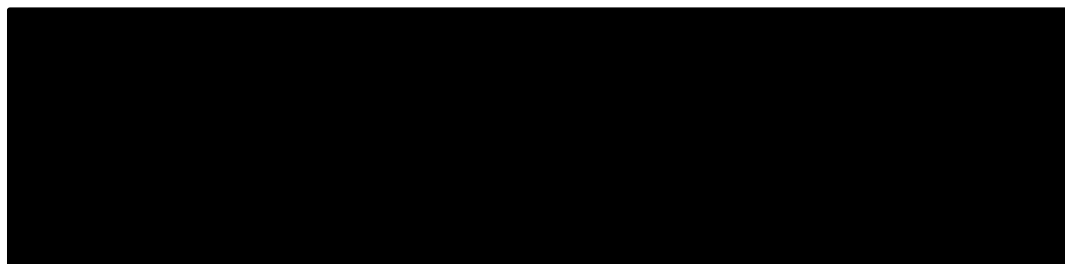
PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*); TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*).

Tabela 27. Wyniki metaanalizy MPT vs MP – czas do progresji choroby.

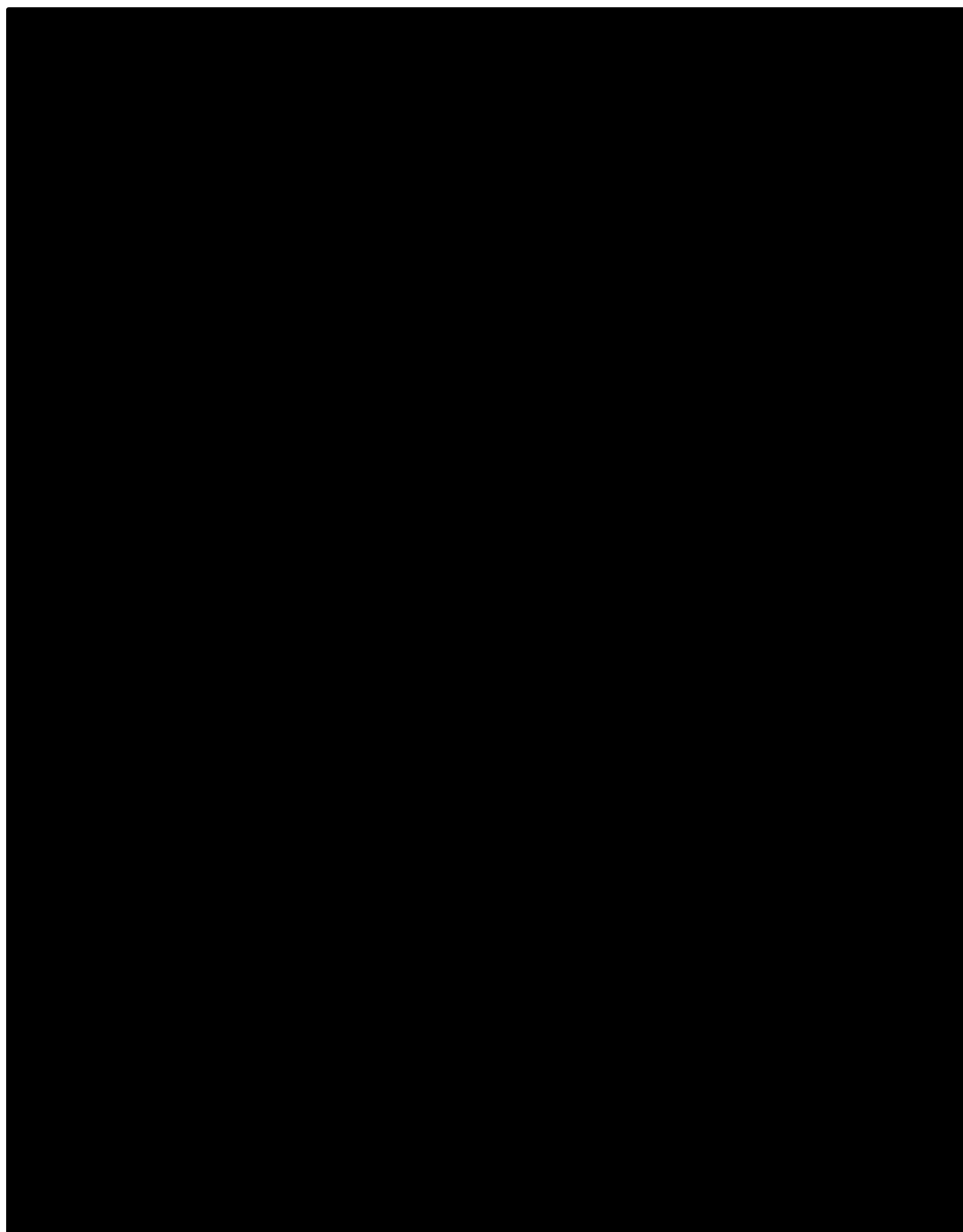
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PD	1	113/116					
PD pow. przerw. leczenia	1	113/116					
2-letnie PFS	1	165/168					
PFS od momentu rejestracji	1	165/168					
2-letnie EFS	1	165/168					
PD	6	749/734					
PD pow. przerw. leczenia	3	344/334					
NR+PD	1	165/168					

PD – progresja choroby (ang. *progresive disease*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*); NR – brak odpowiedzi na leczenie (ang. *non-response*).

Rysunek 10. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Progresja choroby (HR).



Rysunek 11. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Progresja choroby (RR).



Rysunek 12. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Progresja choroby (RD).



[REDACTED]

5.1.3 Odpowiedź na leczenie

[REDACTED]

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **CR**, **≥VGPR** oraz **≥PR** [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **CR** [REDACTED]

[REDACTED] **VGPR** [REDACTED] **≥VGPR**

[REDACTED] **PR** [REDACTED] **≥PR** [REDACTED]

[REDACTED] **CR+VGPR+PR** [REDACTED] oraz **CR+VGPR** [REDACTED]

[REDACTED]

Istotnie statystycznie częściej w grupie MP niż w grupie MPT występowały **mR** [REDACTED]

[REDACTED] oraz **NR** [REDACTED]

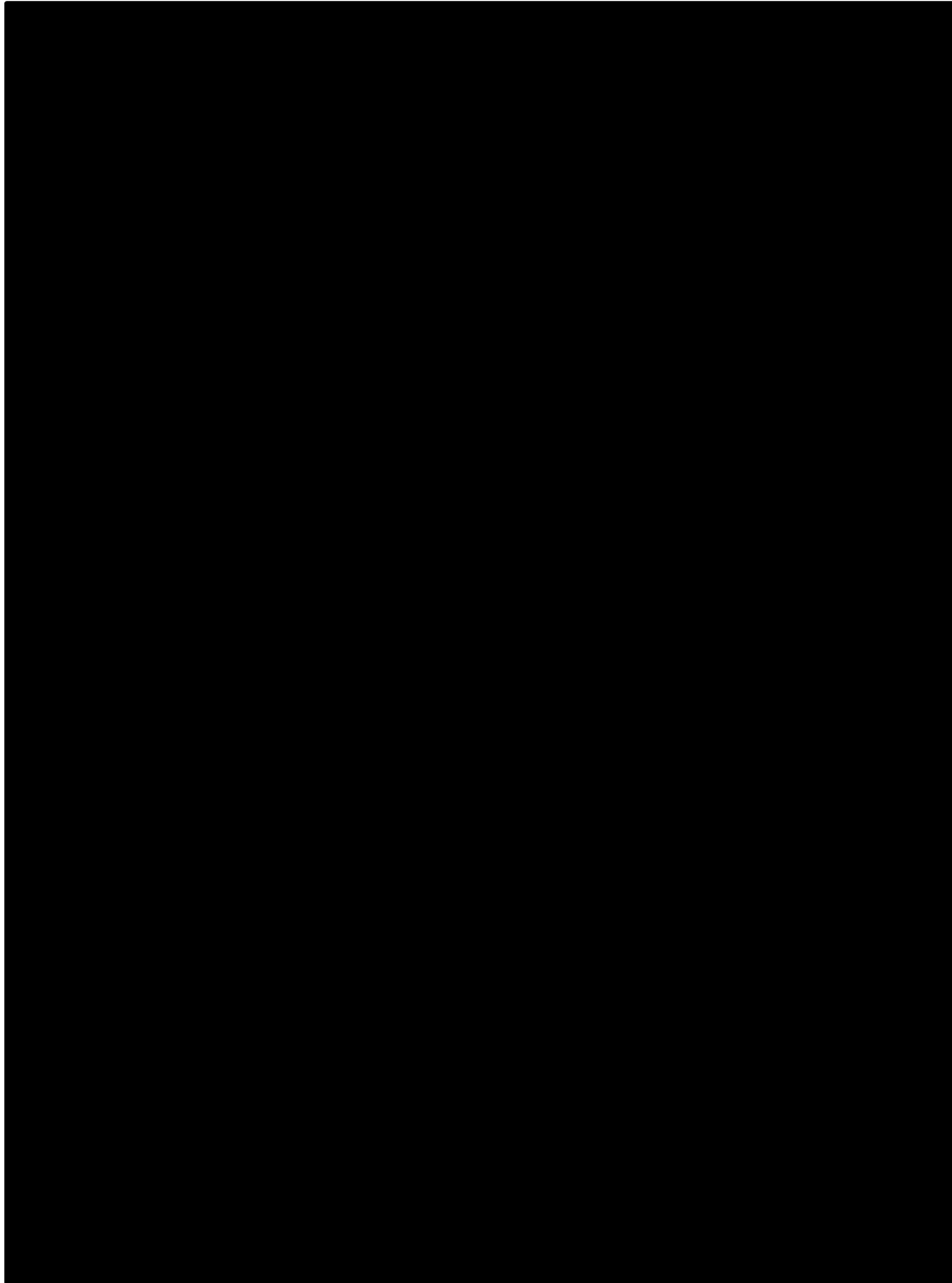
‡ wynik w modelu efektów losowych.

Tabela 28. Wyniki metaanalizy MPT vs MP – odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Całkowita populacja							
CR	2	182/277	██████████	██████	██████████	██████	██████████
≥VGPR	2	182/277	██████████	██████	██████████	██████	██████████
≥PR	2	182/277	██████████	██████	██████████	██████	██████████
Podpopulacja							
CR	6	653/727	██████████	██████	██████████	██████	██████████
VGPR	3	407/396	██████████	██████	██████████	██████	██████████
≥VGPR	4	422/509	██████████	██████	██████████	██████	██████████
PR	4	471/450	██████████	██████	██████████	██████	██████████
≥PR	5	587/677	██████████	██████	██████████	██████	██████████
mR	2	240/232	██████████	██████	██████████	██████	██████████
MR	1	64/54	██████████	███	██████████	███	██████████
NR	1	182/175	██████████	██████	██████████	██████	██████████
SD	2	122/111	██████████	██████	██████████	██████	██████████
CR+VGPR+PR	1	165/168	██████████	██████	██████████	██████	██████████
CR+VGPR	1	165/168	██████████	██████	██████████	██████	██████████

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); mR – mała odpowiedź na leczenie (ang. *minor response*); MR – minimalna odpowiedź na leczenie (ang. *minimal response*); NR – brak odpowiedzi na leczenie (ang. *non-response*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*); *wyniki w modelu efektów losowych.

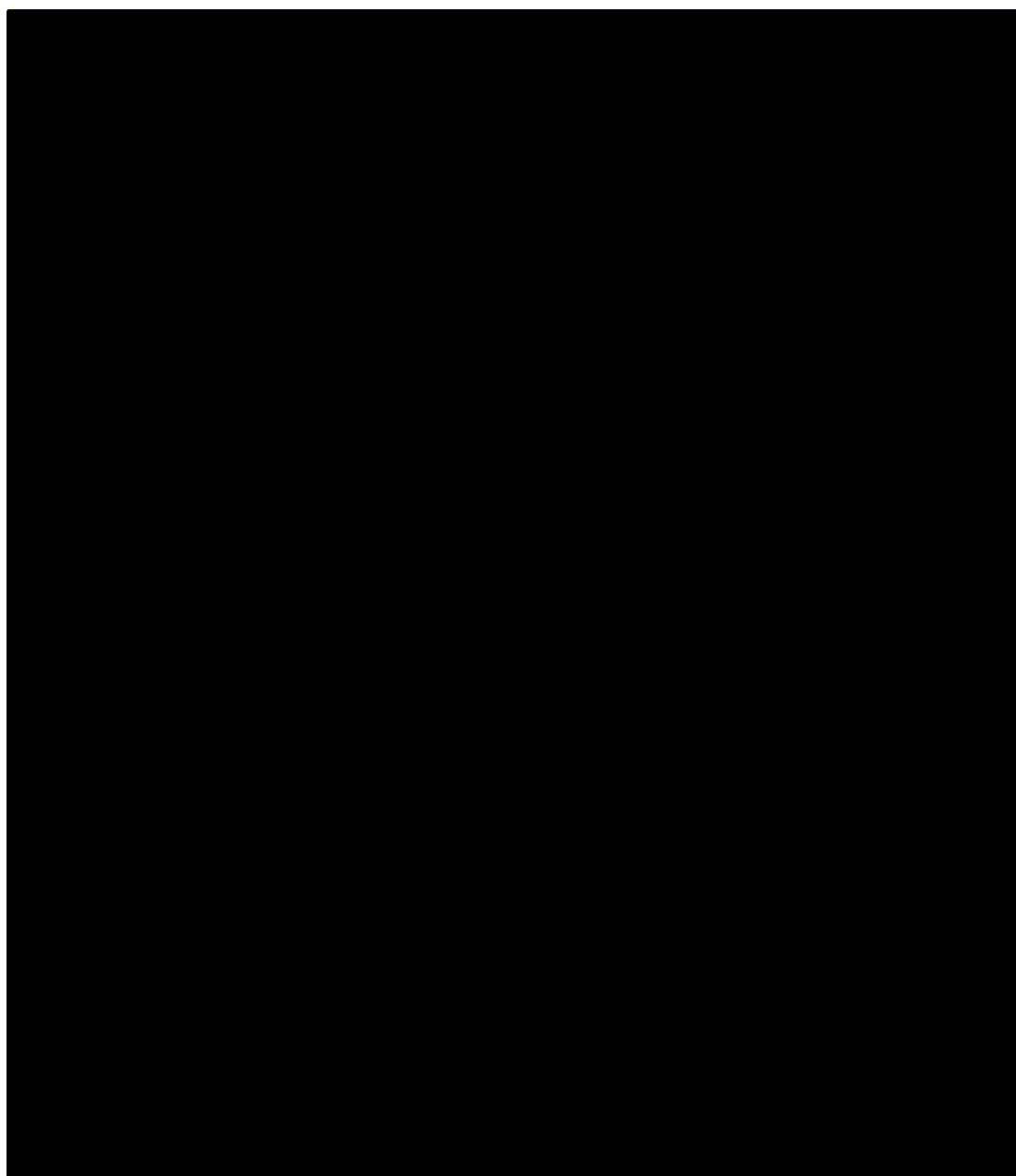
Rysunek 13. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Odpowiedź na leczenie (RR).



Rysunek 14. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Odpowiedź na leczenie (RD).



Rysunek 15. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Odpowiedź na leczenie cd. (RR).



Rysunek 16. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Odpowiedź na leczenie cd. (RD).



5.1.4 Jakość życia

Jakość życia chorych oceniono w 2 włączonych do przeglądu badaniach: HOVON 49 oraz NMSG. W obu badaniach zastosowano kwestionariusz oceny jakości życia *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)*. W badaniu HOVON 49 dodatkowo wykorzystano specyficzny dla szpiczaka mnogiego moduł EORTC QLQ-MY24.

W badaniu NMSG do oceny jakości życia włączono 82% chorych w grupie MPT i 90% chorych w grupie MP w 3 miesiącu badania oraz odpowiednio 50% i 62% chorych w 12 miesiącu badania. Zgodnie z wynikami kwestionariusza, w obu grupach jakość życia chorych wzrosła po rozpoczęciu leczenia. Badanie wykazało również nieznaczne różnice pomiędzy grupami pod względem funkcjonowania fizycznego ($p=0,025$) i społecznego chorych ($p=0,013$).

W badaniu HOVON 49 do oceny jakości życia włączono 284 chorych: 135 (48%) z grupy MPT i 149 (52%) z grupy MP. Kwestionariusze wypełniano w następujących punktach czasowych: przed rozpoczęciem leczenia (przed podaniem 1 cyklu chemioterapii), po ok. 3 miesiącach od 1 cyklu (po 3 cyklu), po ok. 9 miesiącach od 1. cyklu (po 8 cyklu), po ok. 12 miesiącach od 1. cyklu oraz po ok. 18 miesiącach od 1. cyklu.

Przed rozpoczęciem leczenia wyniki oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC były porównywalne w obu grupach, z wyjątkiem funkcjonowania emocjonalnego, perspektyw na przyszłość, wsparcia socjalnego oraz ogólnego stanu zdrowia, które były korzystniejsze w grupie MPT.

W czasie leczenia wyniki oceny jakości życia określone kwestionariuszem dotyczącym ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego i społecznego były porównywalne w obu grupach, podczas gdy funkcjonowanie emocjonalne i perspektywy na przyszłość były korzystniejsze w grupie MPT. Chorzy wskazywali na większą częstość występowania parestezji i zaparć w grupie MPT w porównaniu do grupy MP, natomiast ból, bezsenność i utrata apetytu częściej występowały w grupie MP. Zaburzenia funkcji poznawczych raportowano z porównywalną częstością w obu grupach. Nie odnotowano znacznych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby raportowanych zdarzeń niepożądanych i ogólnego stanu zdrowia, średni wynik dotyczący ogólnego samopoczucia w czasie choroby był nawet istotnie niższy w grupie MPT.

W przypadku części dotyczącej ogólnego stanu zdrowia obserwowano nieznacznie korzystniejsze wyniki jakości życia w grupie MPT w porównaniu do MP w następujących punktach czasowych: przed rozpoczęciem leczenia, po >8 miesiącach (leczenie indukcyjne), po <12 miesiącach (leczenie poindukcyjne), po 18 miesiącach (leczenie poindukcyjne), po zakończeniu leczenia/progresji/nawrocie choroby (MPT vs MP odpowiednio: 54 [95%CI: 50; 58] vs 49 [95%CI: 45; 52]; 66 [95%CI: 59; 73] vs 65 [95%CI: 57; 73]; 63 [95%CI: 58; 67] vs 62 [95%CI: 58; 66]; 70 [95%CI: 65; 75] vs 64 [95%CI: 57; 70]; 63 [95%CI: 59; 68] vs 54 [95%CI: 51; 58]).

W badaniu HOVON 49 wykazano, że większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie MPT nie wpływa negatywnie na jakość życia chorych i oferuje większe perspektywy dla pacjenta. **Według autorów opracowania, schemat MPT uznany powszechnie jako standard postępowania u starszych chorych z nieleczonym szpiczakiem mnogim obecnie jest znany nie tylko z uzyskiwania lepszych wyników zdrowotnych w porównaniu do schematu MP, ale także nie powoduje obniżenia jakości życia chorych, pomimo częstszego występowania zdarzeń niepożądanych.**

5.2 MPT vs MPB

Z powodu braku dostępnych badań porównujących bezpośrednio terapie skojarzone talidomidu oraz bortezomibu z melfalanem i prednizonem, przeprowadzono porównanie pośrednie tych leków metodą Buchera (opis metody zamieszczono w aneksie 12.6). W tym celu wykorzystano wyniki badań porównujących schematy MPT i MP (patrz rozdział 5.1) oraz badanie VISTA porównujące schematy MPB i MP.

Wyniki dotyczące przeżycia przedstawiono w postaci parametru względnego HR, natomiast odpowiedzi na leczenie w postaci parametrów RR i RD.

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane dotyczące przeżycia w badaniu VISTA przyjęto za publikacją Mateos 2010[§], ponieważ mediana okresu obserwacji w tym opracowaniu (36,7 miesięcy) była bardziej zbliżona do mediany czasu obserwacji w badaniach porównujących schematy MPT i MP (23-51,5 miesięcy) niż mediana okresu obserwacji w publikacji San Miguel 2008 (16,3 miesięcy). Ponadto, wyniki przedstawione w opracowaniu San Miguel 2008 pochodzą z okresu, kiedy część chorych jeszcze nie zakończyła badania (w dniu odcięcia 47 (14%) chorych w grupie MPB i 33 (10%) chorych w grupie MP kontynuowało terapię zgodnie z protokołem). Liczby zdarzeń dla odpowiedzi na leczenie przyjęto za publikacją San Miguel 2008, gdyż w opracowaniu Mateos 2010 nie przedstawiono wyników dla odpowiedzi na leczenie. Jakość życia chorych w badaniu VISTA opracowano na podstawie publikacji Delforge 2012.

[§]wyniki dla 2-letniego OS pochodzą z publikacji Dimopoulos 2009.

Tabela 29. Ocena skuteczności MPB vs MP – zestawienie wyników: przeżycie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	OS, mediana (mies.)	TTP, mediana (mies.)	2-letnie OS, n (%)
VISTA		*		**
MPB	340	nie oszacowano	24	268 (77,8)
MP	337	43,1	16,6	231 (68,2)
HR		0,653 (0,508; 0,840)	0,48	
p		0,0008	<0,001	

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*); *dane pochodzą z publikacji Mateos 2010; w publikacji San Miguel (mediana czasu obserwacji 16,3 miesiące) HR dla OS wynosiło 0,61 przy p=0,008; **dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2009, oceniono w populacji 344 chorych w grupie MPB i 338 chorych w grupie MP.

Tabela 30. Ocena skuteczności MPB vs MP – zestawienie wyników: progresja choroby.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	PD, n (%)*	PD pow. przerw. leczenia, n (%)
VISTA			
MPB	340	3 (1)	24 (7)
MP	337	7 (2)	73 (22)

PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*); *zgodnie z kryteriami *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, oceniono w populacji 337 chorych w grupie MPB i 331 chorych w grupie MP.

Tabela 31. Ocena skuteczności MPB vs MP – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	CR, n (%)	VGPR, n (%)*	PR, n (%)	MR, n (%)	SD, n (%)
VISTA						
MPB	337	102 (30)	28 (8)	136 (40)	32 (9)	60 (18)
MP	331	12 (4)	13 (4)	103 (31)	72 (22)	133 (40)

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); MR – minimalna odpowiedź na leczenie (ang. *minimal response*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*); *zgodnie z kryteriami *International Uniform Response Criteria*; pozostałe zdarzenia raportowano zgodnie z kryteriami *European Group for Blood and Marrow Transplantation*.

5.2.1 Przeżycie

Przeżycie całkowite (OS) było porównywalne w grupie MPT i MPB

Przeżycie całkowite (OS) było porównywalne w grupie MPT i MPB

2-letnie przeżycie całkowite (OS) raportowano z porównywalną częstością w grupie MPT i MPB

5.2.1.1 Zgony

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.2 Progresja choroby

[REDACTED]

PD i PD powodująca przerwanie leczenia występowały z porównywalną częstością w obu grupach [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Czas do progresji choroby (TTP) był porównywalny w grupie MPT i MPB [REDACTED]

[REDACTED]

Częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała **PD powodująca przerwanie leczenia** [REDACTED]

[REDACTED]

Częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała PD [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.3 Odpowiedź na leczenie

W badaniu VISTA liczbę raportowanych zdarzeń dla VGPR oceniono zgodnie z kryteriami *International Uniform Response Criteria*, natomiast pozostałe rodzaje odpowiedzi zgodnie z kryteriami zarówno *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, jak i *International Uniform Response Criteria*. W niniejszym przeglądzie systematycznym uwzględniono wartości odpowiedzi na leczenie zgodne z kryteriami *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, gdyż kryteria te wykorzystano również w badaniach porównujących MPT i MP (m.in. GIMEMA i HOVON 49), podczas gdy w żadnym badaniu, z wyjątkiem VISTA, nie korzystano z kryteriów *International Uniform Response Criteria*.

[REDACTED]

Częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała CR [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała **MR** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] oraz **SD** [REDACTED]
[REDACTED]

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała **CR** [REDACTED]
[REDACTED]

Z porównywalną częstością w obu grupach występowała **VGPR** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

5.2.4 Jakość życia

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

6.1 MPT vs MP

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 7 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania schematów MPT i MP w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim w wieku ≥ 65 lat lub niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹¹

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.^{12,13} Talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem został dopuszczony do obrotu w danym wskazaniu przez EMA 16 kwietnia 2008 roku.

Zidentyfikowano następujący komunikat dotyczący wystąpienia działań niepożądanych po stosowaniu talidomidu nadesłany przez firmę Celgene do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa:

„U pacjentów leczonych talidomidem, poza znanym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, występuje podwyższone ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe.¹⁴ Ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego i incydentów naczyniowo-mózgowych uwzględniono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Ponadto, Urząd Rejestracji zwraca się z prośbą o zamieszczanie na opakowaniach zewnętrznych i w ulotce dla pacjenta leków o udowodnionych właściwościach teratogennych (bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania w ciąży) napisu w ramce: „Lek bezwzględnie przeciwwskazany w ciąży”.¹⁵

W badaniach włączonych do analizy uwzględniono m.in. następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności,
- poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności,
- zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3 lub 4 stopnia toksyczności:
 - zaburzenia hematologiczne;
 - zaburzenia układu krążenia;
 - zaburzenia neurologiczne;
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe;

Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN łącznie [#] , n (%)	ZN pow. przerw. leczenia, n (%)	ZN pow. podanie terapii ratującej życie, n (%)	ZN pow. obniżenie dawkowania, n (%)
IFM 01/01			*		
MPT	113	bd	48 (42,5)	bd	20 (17,7)
MP	116	bd	15 (12,9)	bd	3 (2,6)
IFM 99-06					
MPT	124	bd	69 (56)	bd	bd
MP	193	bd	bd	bd	bd
GIMEMA					
MPT	167	92 (55)	20 (12,0)	81 (48,5)	bd
MP	164	36 (22)	5 (3,0)	93 (56,7)	bd
HOVON 49					
MPT	165	83 (50)	62 (37,6)	bd	bd
MP	168	48 (29)	11 (6,5)	bd	bd
NMSG					
MPT	179	bd	59 (33)	bd	bd
MP	172	bd	18 (10)	bd	bd
Sacchi 2011					
MPT	64	bd	1 (1,6)	bd	bd
MP	54	bd	1 (1,9)	bd	bd
TMSG			***		**
MPT	58	bd	bd	bd	9 (15,5)
MP	57	bd	bd	bd	3 (5,3)

ZN – zdarzenia niepożądane; *główne przyczyny przerwania leczenia w grupie MPT to: neuropatia obwodowa (12 chorych), zdarzenia neurologiczne nieobwodowe (9 chorych), zakrzepica żył głębokich (7 chorych), zaburzenia hematologiczne (7 chorych), w tym w ciągu pierwszych 3 miesięcy z powodu ZN leczenie przerwało 9 chorych, w ciągu 6 miesięcy - 23 chorych, w ciągu 12 miesięcy – 38 chorych; **ZN pow. obniżenie dawkowania leków lub długoterminowe przerwanie leczenia; ***nie odnotowano przypadku, w którym chory definitywnie przerwałby leczenie w ciągu 12 miesięcy terapii (wyjątek: zgon i 11 chorych poddanych *cross-over*); #stopień 3 lub 4.

Tabela 33. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP - zestawienie wyników: poszczególne ZN powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Polineuropatia, n (%)	Zaparcia, n (%)	Reakcje skórne, n (%)	Senność, n (%)	Zawroty głowy, n (%)
NMSG						
MPT	179	13 (7,3)	8 (4,5)	7 (3,9)	7 (3,9)	6 (3,4)
MP	172	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)

Tabela 34. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: zaburzenia hematologiczne 3 lub 4 stopnia toksyczności.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zaburzenia hematologiczne, n (%)	Anemia, n (%)	Neutropenia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)
IFM 01/01					
MPT	113	bd	bd	26 (23)	bd
MP	116	bd	bd	10 (9)	bd
IFM 99-06					
MPT	124	bd	17 (14)	60 (48)	17 (14)
MP	193	bd	27 (14)	51 (26)	19 (10)
GIMEMA					
MPT	167	bd	bd	bd	bd
MP	164	bd	bd	bd	bd
HOVON 49					
MPT	165	bd	bd	bd	bd
MP	168	bd	bd	bd	bd
NMSG					
MPT	179	bd	7 (4)	45 (25)	14 (8)
MP	172	bd	14 (8)	34 (20)	19 (11)
Sacchi 2011					
MPT	64	bd	bd	18 (28)	bd
MP	54	bd	bd	7 (13)	bd
TMSG					
MPT	58	14 (24,6)	bd	bd	bd
MP	57	8 (14,3)	bd	bd	bd

*neutropenia spowodowała opóźnienie podania kolejnego cyklu chemioterapii u 30% chorych w grupie MPT i 12% chorych w grupie MP.

Tabela 35. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: zaburzenia układu krążenia 3 lub 4 stopnia toksyczności.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN sercowe, n (%)	Arytmia, n (%)	Niewydolność serca, n (%)	Zdarzenia zakrzep.-zator., n (%)	Zakrzepica żył głębokich, n (%)	Zatorowość płucna, n (%)	Ciężkie krwotoki, n (%)	Krwawienia, n (%)
IFM 01/01									
MPT	113	bd	bd	bd	7 (6)	bd	bd	bd	bd
MP	116	bd	bd	bd	4 (3)	bd	bd	bd	bd
IFM 99-06									
MPT	124	2 (2)	2 (2)	0 (0)	15 (12)	bd	bd	0 (0)	0 (0)
MP	193	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,5)	8 (4)	bd	bd	3 (1,5)	2 (1)
GIMEMA									
MPT	167	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	164	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
HOVON 49									
MPT	165	bd	bd	bd	bd	5 (3)	bd	bd	bd
MP	168	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd
NMSG									
MPT	179	13 (7)	bd	bd	15 (8)	bd	bd	bd	bd
MP	172	9 (5)	bd	bd	14 (8)	bd	bd	bd	bd
Sacchi									
MPT	64	bd	bd	bd	bd	7 (11)	bd	bd	bd
MP	54	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd
TMSG									
MPT	58	1 (1,7)	bd	bd	bd	1 (1,7)	3 (5,2)	bd	bd
MP	57	5 (8,8)	bd	bd	bd	3 (5,3)	0 (0)	bd	bd

ZN – zdarzenia niepożądane; *terapia za pomocą antykoagulantów takich jak LMWH, warfaryna i aspiryna była wymagana u 47/58 chorych w grupie MPT i 16/57 chorych w grupie MP; **wszystkie stopnie łącznie.

Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: zaburzenia neurologiczne i żołądkowo-jelitowe 3 lub 4 stopnia toksyczności.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zab. neurologiczne, n (%)	Neuropatia obwodowa, n (%)	Senność/zmęczenie/zawroty głowy, n (%)	Depresja, n (%)	Zab. żołądk.-jelitowe, n (%)	Zaparcia, n (%)	Nudności/wymioty, n (%)	Zapalenie błon śluzowych, n (%)
IFM 01/01				#, ##	##		##	##	
MPT	113	bd	2 (2)	7 (6)	8 (7)	bd	19 (17)	3 (3)	bd
MP	116	bd	2 (2)	3 (3)	3 (3)	bd	12 (10)	5 (4)	bd
IFM 99-06									
MPT	124	bd	7 (6)	10 (8)	bd	bd	13 (10)	1 (1)	0 (0,0)
MP	193	bd	0 (0)	0 (0)	bd	bd	0 (0)	2 (1)	1 (0,5)
GIMEMA									
MPT	167	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	164	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
HOVON 49									
MPT	165	38 (23)	bd	bd	bd	8 (5)	bd	bd	bd
MP	168	7 (4)	bd	bd	bd	12 (7)	bd	bd	bd
NMSG		*	**	***					
MPT	179	14 (8)	10 (6)	14 (8)	bd	bd	11 (6)	bd	bd
MP	172	3 (2)	1 (1)	7 (4)	bd	bd	5 (3)	bd	bd
Sacchi 2011									
MPT	64	bd	4 (6)	bd	bd	bd	11 (17)	8 (12)	bd
MP	54	bd	0 (0)	bd	bd	bd	3 (6)	6 (11)	bd
TMSG			**						
MPT	58	bd	5 (8,6)	bd	bd	bd	3 (5,2)	bd	bd
MP	57	bd	2 (3,5)	bd	bd	bd	2 (3,5)	bd	bd

*zaburzenia neurologiczne inne niż neuropatia, w tym: drżenie, ataksja, splątanie, udar mózgu i zawroty głowy; **zdarzenie określono jako neuropatia (nie zaznaczono, że chodzi o neuropatię obwodową); ***senność lub zmęczenie (bez zawrotów głowy); #senność (bez zmęczenia i zawrotów głowy); ##stopień 2-4.

Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: infekcje 3 lub 4 stopnia toksyczności.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Infekcje, n (%)	Gorączka nieznan. poch., n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Posocznica, n (%)	Zapalenie opon mózg., n (%)	Półpasiec, n (%)
IFM 01/01							
MPT	113	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	116	bd	bd	bd	bd	bd	bd
IFM 99-06							
MPT	124	16 (13)	1 (1)	9 (7)	4 (3)	2 (2)	3 (2,5)
MP	193	18 (9)	2 (1)	5 (2,5)	6 (3)	0 (0)	6 (3)
GIMEMA							
MPT	167	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	164	bd	bd	bd	bd	bd	bd
HOVON 49							
MPT	165	46 (28)	bd	bd	bd	bd	bd
MP	168	30 (18)	bd	bd	bd	bd	bd
NMSG							
MPT	179	27 (15)	bd	bd	bd	bd	bd
MP	172	17 (10)	bd	bd	bd	bd	bd
Sacchi 2011							
MPT	64	6 (9)	bd	bd	bd	bd	bd
MP	54	1 (2)	bd	bd	bd	bd	bd
TMSG							
MPT	58	13 (22,4)	bd	bd	bd	bd	bd
MP	57	4 (7,0)	bd	bd	bd	bd	bd

Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: pozostałe niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia toksyczności.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Niewydolność nerek, n (%)	Niewydolność płuc, n (%)	Reakcje skórne, n (%)	Wysypka, n (%)	Obrzęk, n (%)	Ból, n (%)	Zdarzenia niehematol. łącznie, n (%)
IFM 01/01						*		
MPT	113	bd	bd	bd	bd	15 (13)	bd	bd
MP	116	bd	bd	bd	bd	8 (7)	bd	bd
IFM 99-06								
MPT	124	bd	bd	bd	bd	bd	bd	52 (42)
MP	193	bd	bd	bd	bd	bd	bd	30 (16)
GIMEMA								
MPT	167	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	164	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
HOVON 49								
MPT	165	bd	5 (3)	bd	bd	bd	7 (4)	bd
MP	168	bd	5 (3)	bd	bd	bd	13 (8)	bd
NMSG								
MPT	179	bd	bd	bd	4 (2)	bd	bd	70 (40)
MP	172	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	33 (19)
Sacchi								
MPT	64	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	54	2 (4)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
TMSG								
MPT	58	bd	bd	2 (3,4)	bd	bd	bd	bd
MP	57	bd	bd	1 (1,8)	bd	bd	bd	bd

* 2-4 stopień toksyczności.

Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności.

Badanie, grupa	Liczba, ność populacji, N	ZN łącznie, n (%)	Zakrzepica żył głębokich, n (%)	Zab. neuropol., n (%)	Neuropatia obw., n (%)	Senność/zmęczenie, n (%)	Zab. żołądkowo-jelitowe, n (%)	Zaparcia, n (%)	Infekcje, n (%)	Niewydolność płuc, n (%)	Wysypka, n (%)	Ból, n (%)	ZN niehematologiczne, łącznie, n (%)
IFM 01/01													
MPT	113	bd	bd	bd	41 (37)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	116	bd	bd	bd	23 (20)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
HOVON49*													
MPT	165	61 (37)	12 (7)	40 (24)	bd	bd	40 (24)	bd	12 (7)	23 (14)	bd	18 (11)	bd
MP	168	52 (31)	2 (1)	13 (8)	bd	bd	27 (16)	bd	25 (15)	17 (10)	bd	12 (7)	bd
NMSG													
MPT	179	bd	bd	24 (14)	39 (21)	54 (30)	bd	66 (37)	bd	bd	16 (9)	bd	84 (47)
MP	172	bd	bd	19 (11)	9 (6)	45 (26)	bd	47 (13)	bd	bd	8 (4)	bd	54 (49)

ZN – zdarzenia niepożądane; *wszystkie ZN z badania HOVON 49 przedstawione w tabeli są 2. stopnia; **zaburzenia neurologiczne inne niż neuropatia, w tym: drżenie, ataksja, splątanie, udar mózgu i zawroty głowy.

6.1.1 Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności

[REDAKTOWANE]

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP raportowano **ZN powodujące przerwanie leczenia** [REDAKTOWANE] oraz **ZN powodujące obniżenie dawkowania leków** [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MP występowały **ZN łącznie 3 lub 4 stopnia** [REDAKTOWANE] **ZN powodujące przerwanie leczenia** [REDAKTOWANE] oraz **ZN powodujące obniżenie dawkowania leków** [REDAKTOWANE]

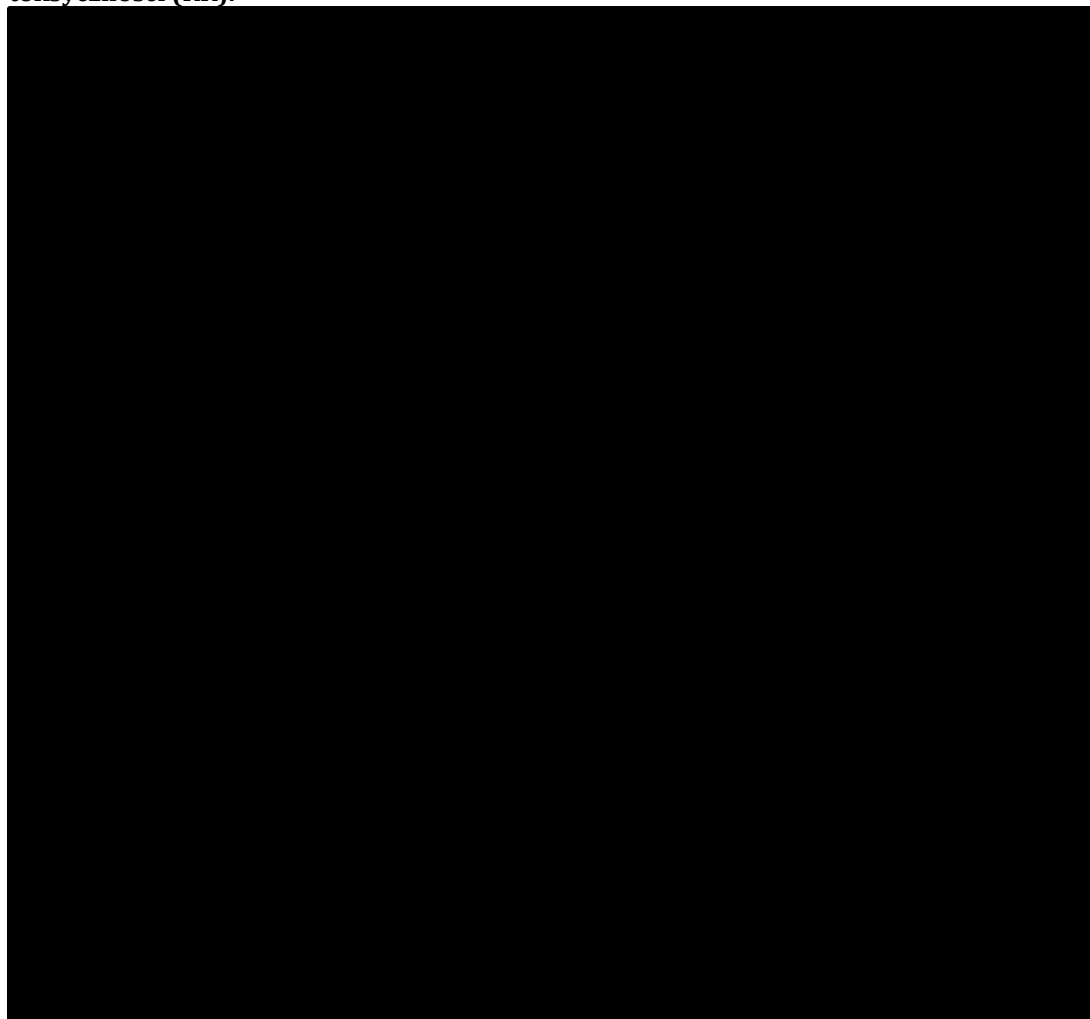
[REDAKTOWANE]

Tabela 40. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
[Redacted]							
ZN powodujące przerwanie leczenia	1	113/116	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ZN powodujące obniżenie dawkowania	1	113/116	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
ZN łącznie**	2	332/332	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ZN powodujące przerwanie leczenia	5	688/674	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ZN powodujące podanie terapii ratującej życie	1	167/164	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ZN powodujące obniżenie dawkowania	2	171/173	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

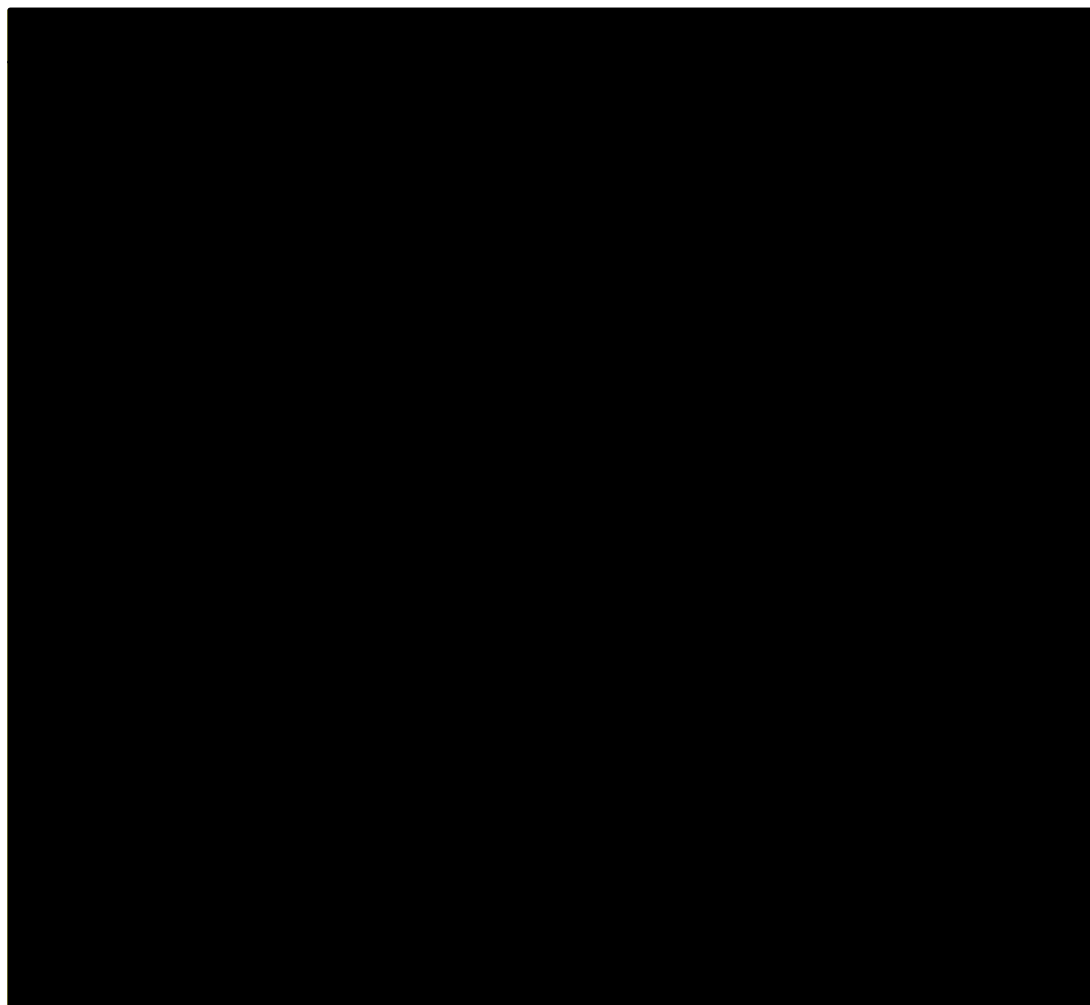
ZN – zdarzenia niepożądane; *wyniki w modelu efektów losowych; **stopień 3 lub 4.

Rysunek 17. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności (RR).



[REDACTED]

Rysunek 18. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności (RD).



6.1.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia opracowano na podstawie badania NMSG.

Polineuropatia powodująca przerwanie leczenia istotnie statystycznie częściej występowała w grupie MPT w porównaniu do grupy MP [REDACTED]

Następujące zdarzenia niepożądane **powodujące przerwanie leczenia** występowały częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MP: **zaparcia** [REDACTED]

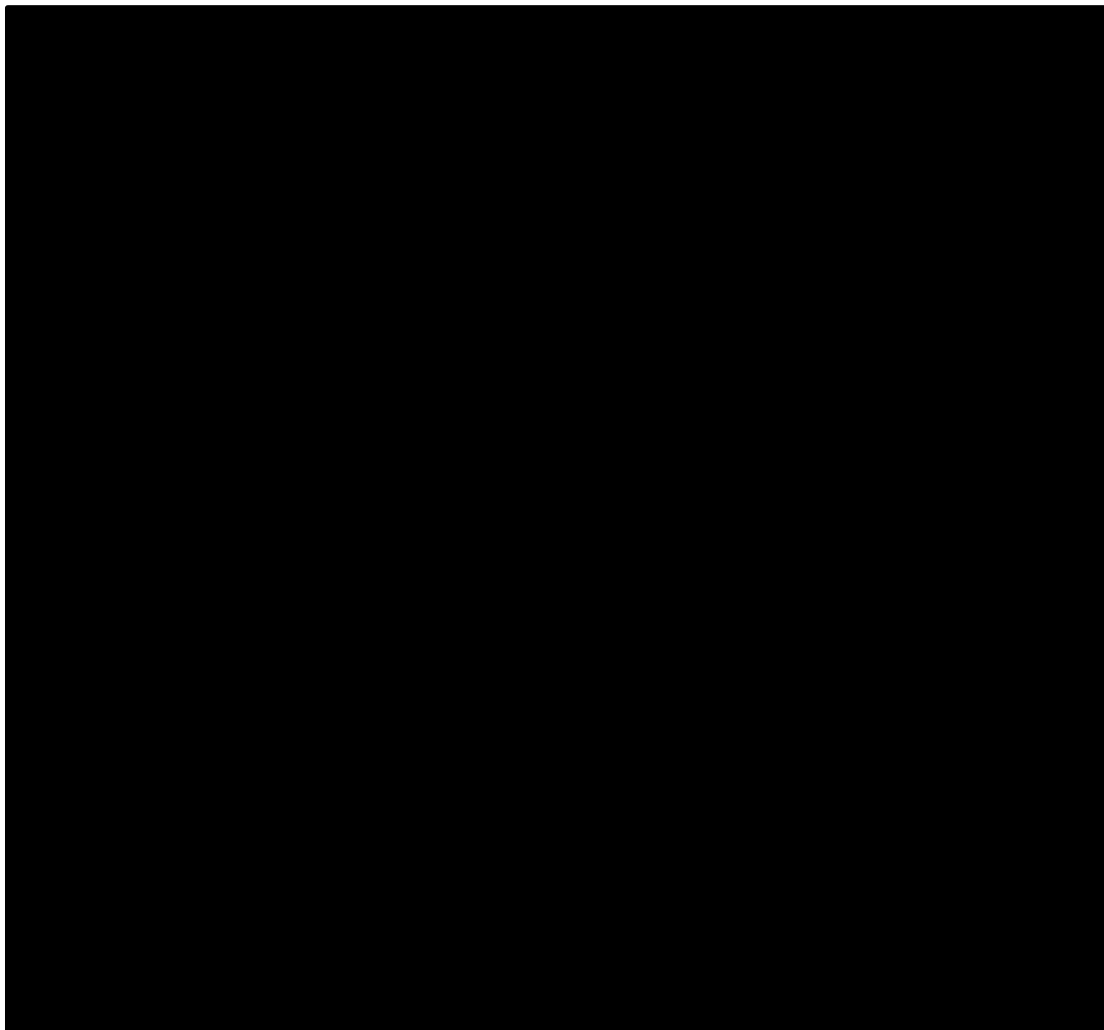
[REDACTED] **reakcje skórne** [REDACTED]

[REDACTED] oraz **senność** [REDACTED]

Tabela 41. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności.

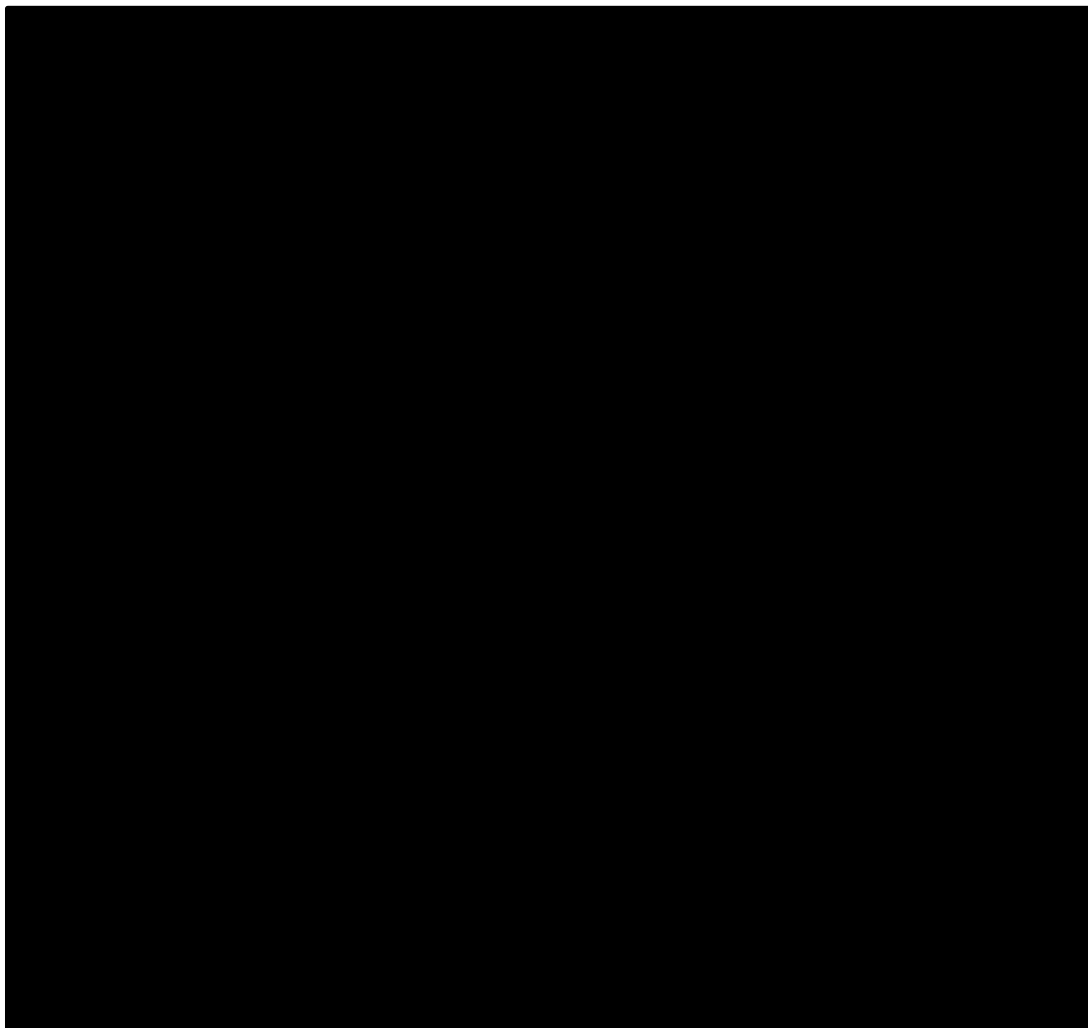
Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
polineuropatia	179/172					
zaparcia	179/172					
reakcje skórne	179/172					
senność	179/172					
zawroty głowy	179/172					

Rysunek 19. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności (RR).



[REDACTED]

Rysunek 20. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności (RD).



6.1.3 Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3 lub 4 stopnia toksyczności

[REDACTED]

[REDACTED] wykazała, że istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MP występuje **neutropenia, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe łącznie, senność/zmęczenie/zawroty głowy oraz zdarzenia niepożądane niehematologiczne łącznie 3 lub 4 stopnia toksyczności** [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 42. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3 lub 4 stopnia toksyczności.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia hematologiczne							
anemia	1	124/193					
neutropenia	2	237/309					
trombocytopenia	1	124/193					
Zaburzenia układu krążenia							
ZN sercowe	1	124/193					
arytmia	1	124/193					
niewydolność serca	1	124/193					
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	2	237/309					
ciężkie krwotoki	1	124/193					
krwawienia	1	124/193					
Zaburzenia neurologiczne							
neuropatia obwodowa	2	237/309					
senność/zmęczenie/zawroty głowy	2	237/309					
depresja	1	113/116					
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe							
zaparcia	2	237/309					
nudności/wymioty	2	237/309					
zapalenie błon śluzowych	1	124/193					
Infekcje							
infekcje łącznie	1	124/193					

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
gorączka nieznanego pochodzenia	1	124/193	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie płuc	1	124/193	██████████	██	██████████	██	█
posocznica	1	124/193	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie opon mózgowych	1	124/193	██████████	█	██████████	█	█
półpasiec	1	124/193	██████████	█	██████████	█	█
Pozostałe ZN							
obrzęk	1	113/116	██████████	█	██████████	█	█
ZN niehematologiczne łącznie	1	124/193	██████████	████	██████████	████	████

[REDACTED]

[REDACTED]

Zdarzenia dla arytmii, niewydolności serca, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ciężkich krwotoków, krwawień, depresji, zapalenia błon śluzowych, gorączki nieznanego pochodzenia, zapalenia płuc, posocznicy, zapalenia opon mózgowych, płuca i obrzęku raportowano [REDACTED] wyniki metaanaliz dla tych punktów końcowych przedstawiono powyżej.

Zaburzenia hematologiczne

Neutropenia istotnie statystycznie częściej występowała w grupie MPT niż w grupie MP [REDACTED]

Zaburzenia układu krążenia

Częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MP występowała **zakrzepica żył głębokich** [REDACTED]

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe 3 lub 4 stopnia toksyczności raportowane w badaniach IFM 01/01 i IFM 99-06 istotnie statystycznie częściej występowały w grupie MPT niż MP, podczas gdy zdarzenia zakrzepowo-zatorowe raportowane niezależnie od stopnia toksyczności w badaniu NMSG występowały z porównywalną częstością w obu grupach.

Zaburzenia neurologiczne

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MP występowała **neuropatia obwodowa** [REDACTED] oraz **senność/zmęczenie/zawroty głowy** [REDACTED]

Częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **zaburzenia neurologiczne łącznie** [REDACTED]

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaparcia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie MPT w porównaniu do grupy MP [REDACTED]

Infekcje

W grupie MPT istotnie statystycznie częściej występowały **infekcje łącznie** [REDACTED] w porównaniu do grupy MP.

Pozostałe zdarzenia niepożądane

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **zdarzenia niepożądane niehematologiczne łącznie 3 lub 4 stopnia toksyczności** [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

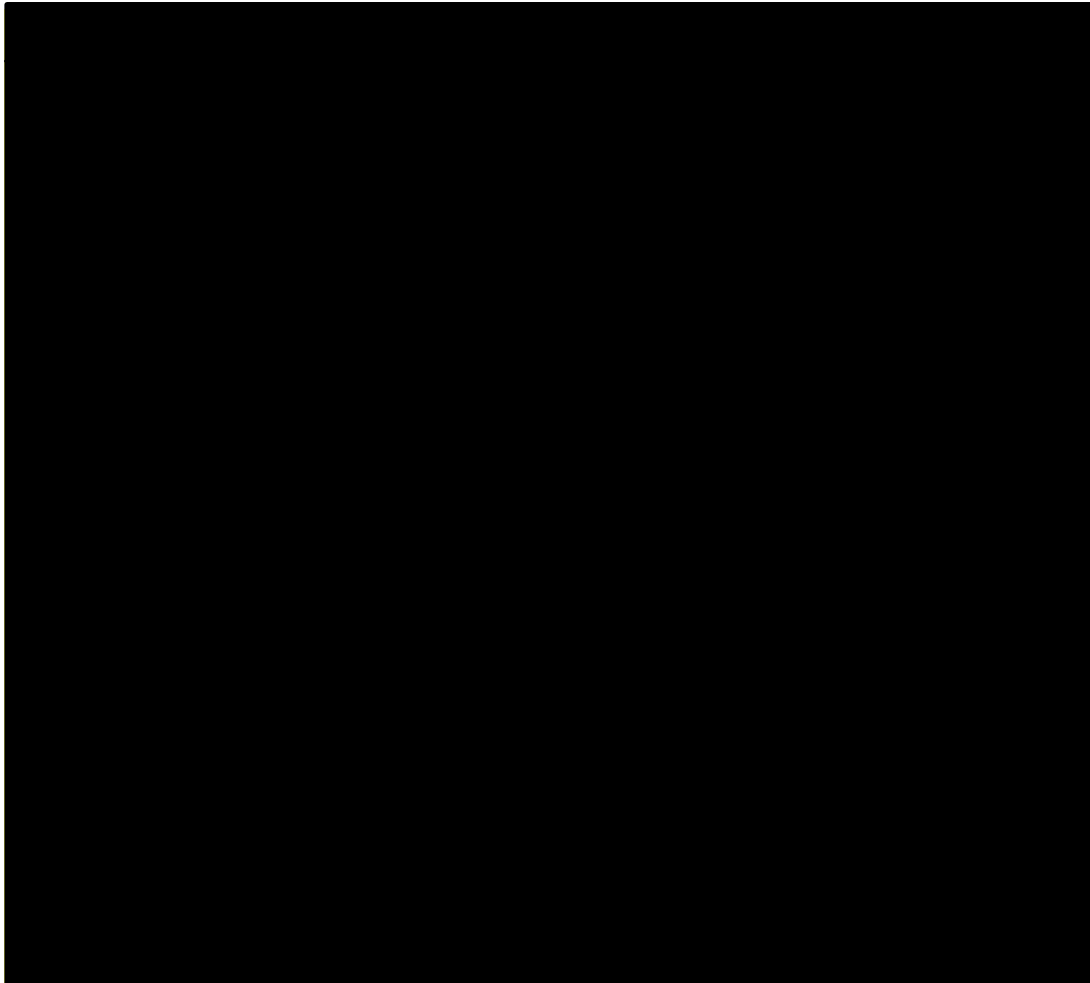
Tabela 43. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3 lub 4 stopnia toksyczności.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia hematologiczne							
zaburzenia hematologiczne łącznie	1	58/57					
anemia	2	303/365					
neutropenia	4	480/535					
trombocytopenia	2	303/365					
Zaburzenia układu krążenia							
ZN sercowe	3	361/422					
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe niezależnie od stopnia toksyczności	1	179/172					
zakrzepica żył głębokich	3	287/279					
zatorowość płucna	1	58/57					
Zaburzenia neurologiczne							
zaburzenia neurologiczne łącznie	2	344/340					
neuropatia obwodowa	5	538/592					
senność/zmęczenie/zawroty głowy	3	416/481					
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe							
zaburzenia żołądkowo-jelitowe łącznie	1	165/168					
zaparcia	5	538/592					
nudności/wymioty	3	301/363					
Infekcje							
infekcje łącznie	5	590/644					
Pozostałe ZN							

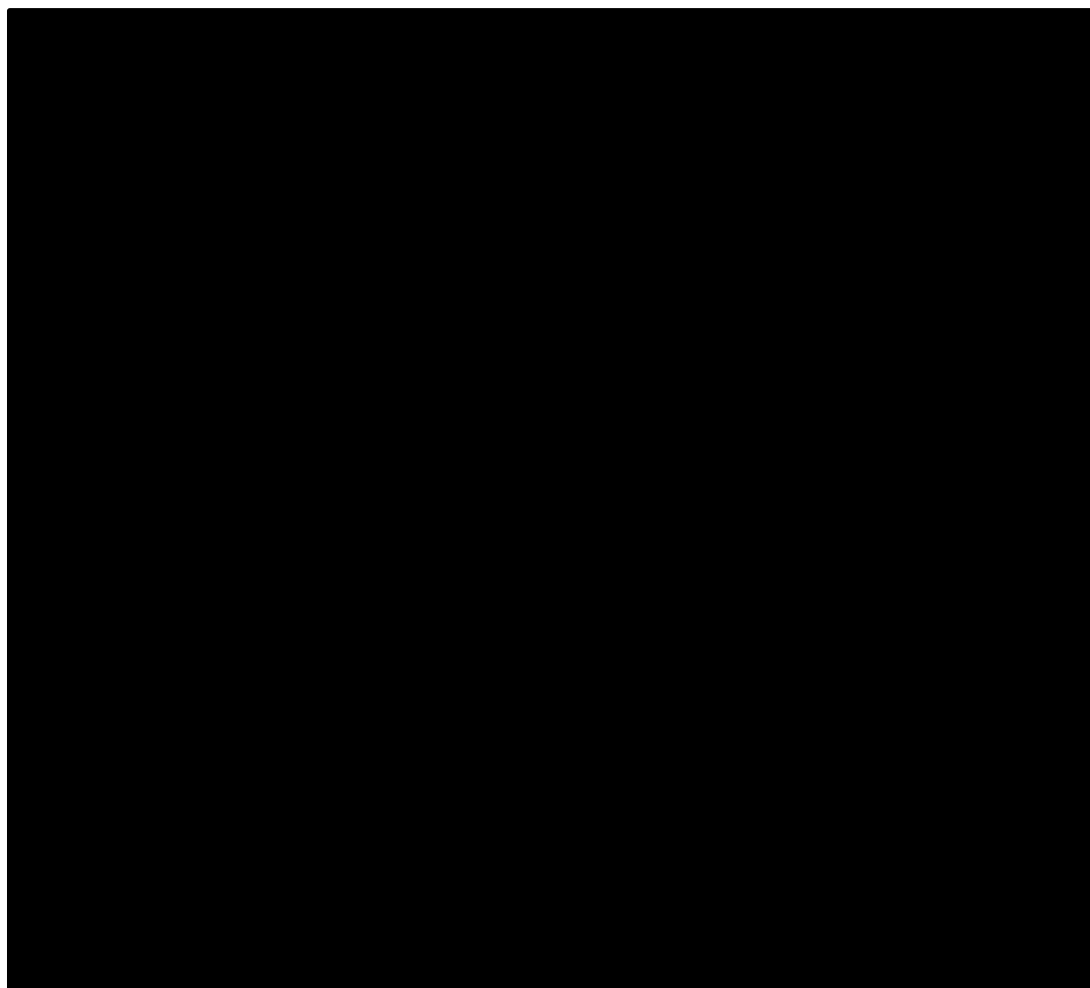
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
niewydolność nerek	1	64/54	██████████	█	██████████	█	█
niewydolność płuc	1	165/168	██████████	█	██████████	█	█
reakcje skórne	1	58/57	██████████	█	██████████	█	█
wysypka	1	179/172	██████████	█	██████████	█	█
ból	1	165/168	██████████	█	██████████	█	█
ZN niehematologiczne łącznie	2	303/365	██████████	██████	██████████	██████	██████

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

Rysunek 21. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia hematologiczne 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR).

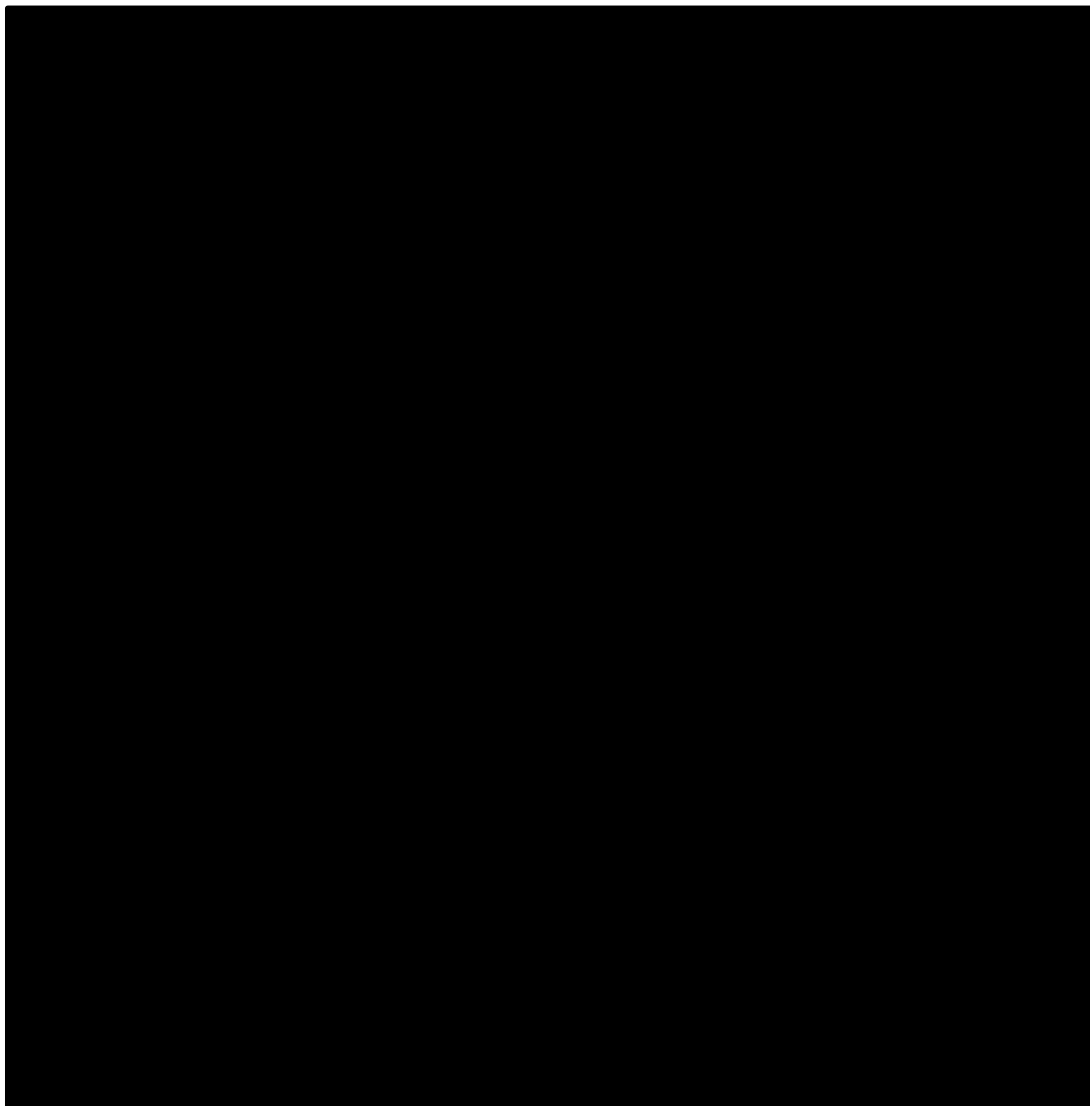


Rysunek 22. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia hematologiczne 3 lub 4 stopnia toksyczności (RD).

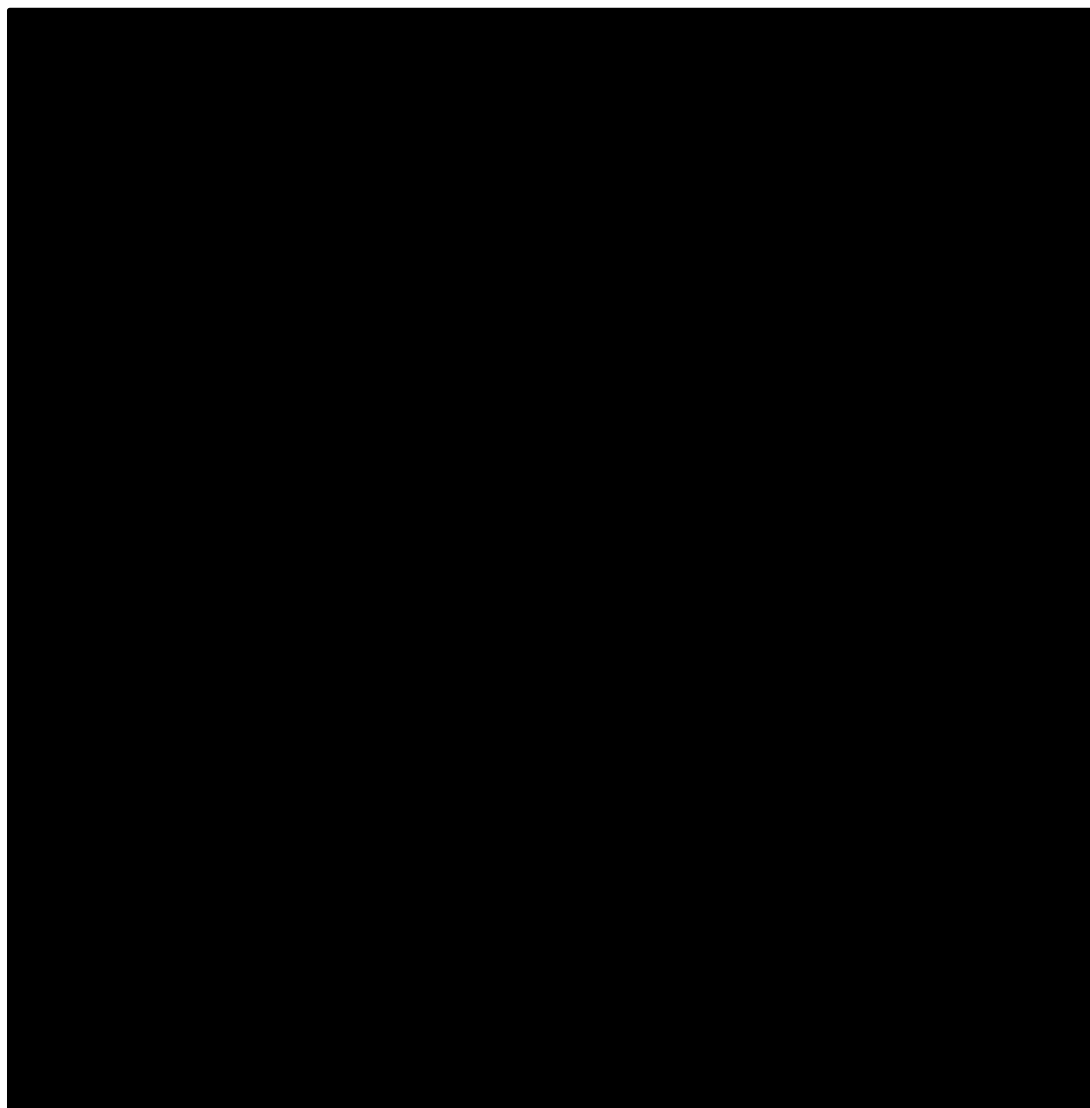


[REDACTED]

Rysunek 23. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia układu krążenia 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR).

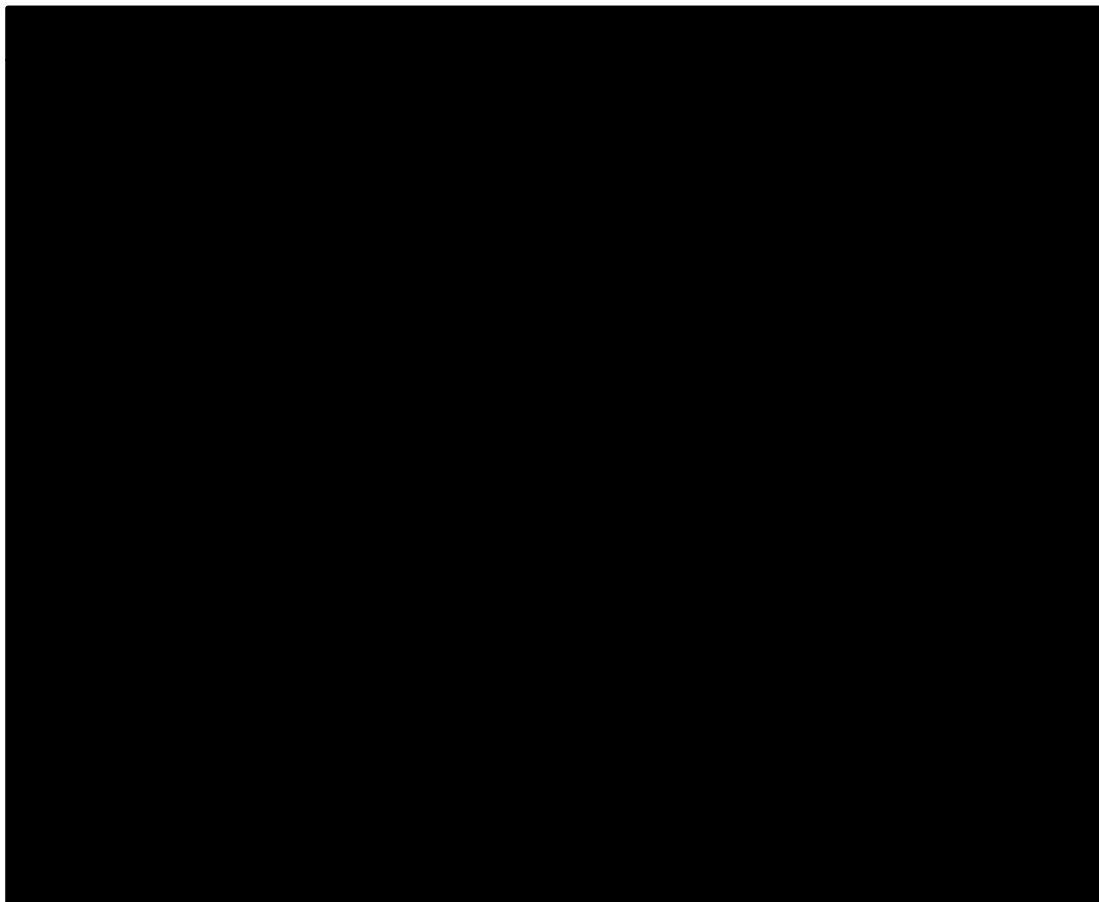


Rysunek 24. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia układu krążenia 3 lub 4 stopnia toksyczności (RD).

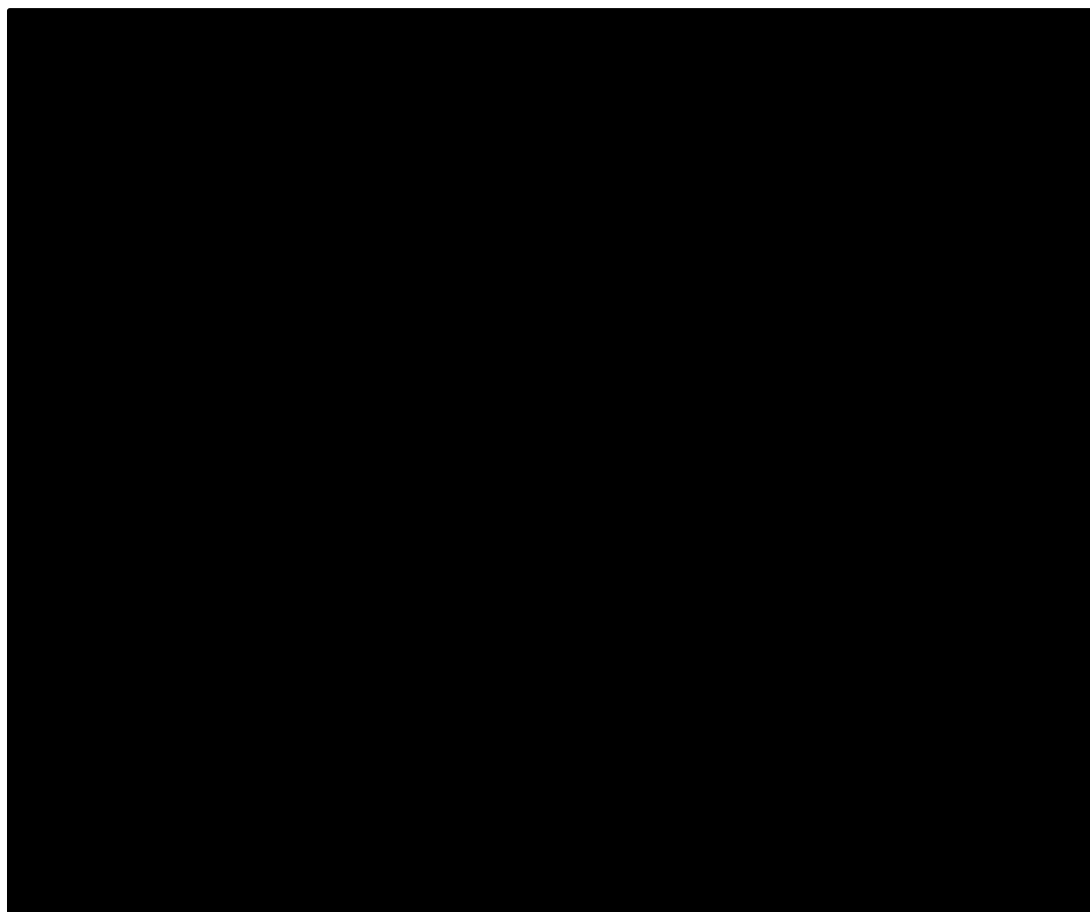


[REDACTED]

Rysunek 25. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia układu krążenia 3 lub 4 stopnia toksyczności cd. (RR).

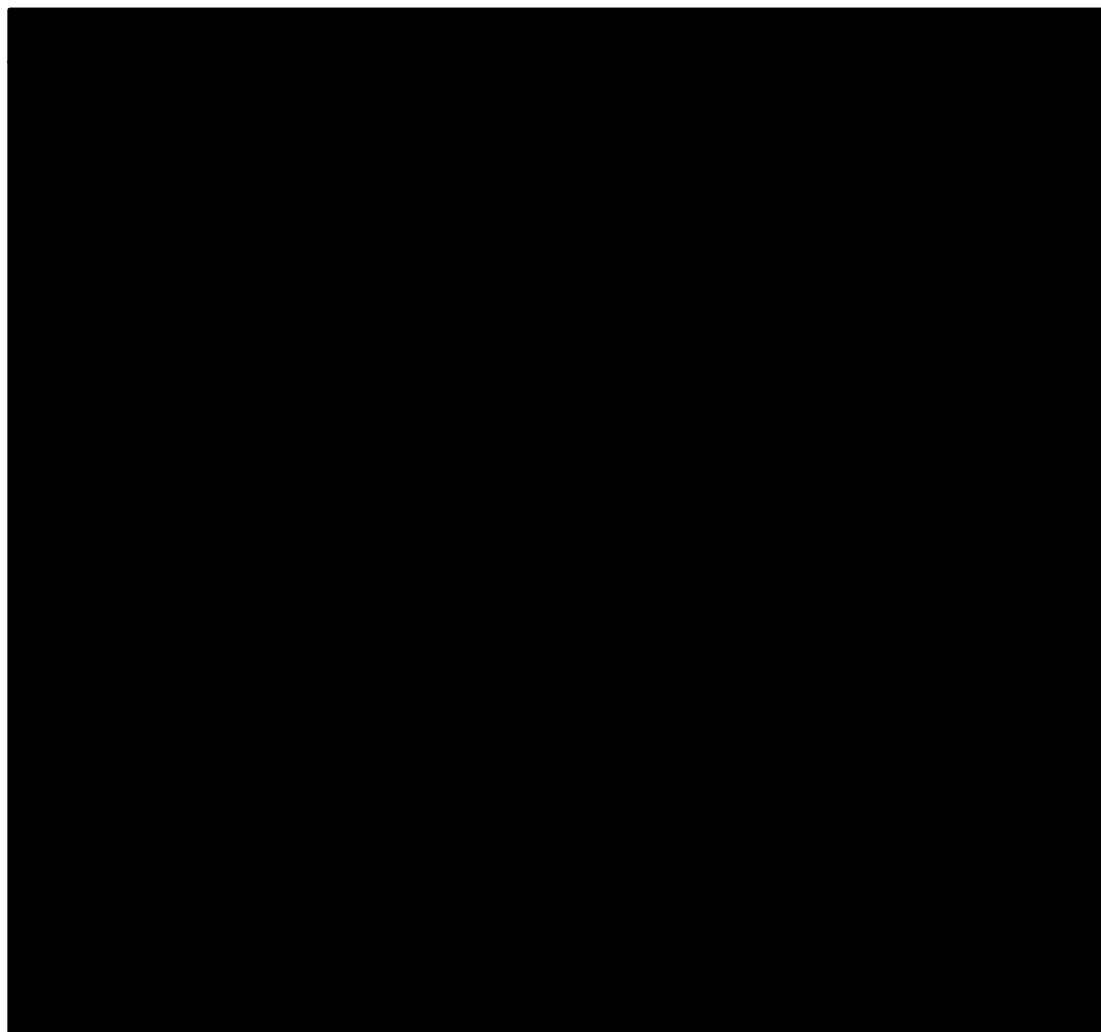


Rysunek 26. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia układu krążenia 3 lub 4 stopnia toksyczności cd. (RD).

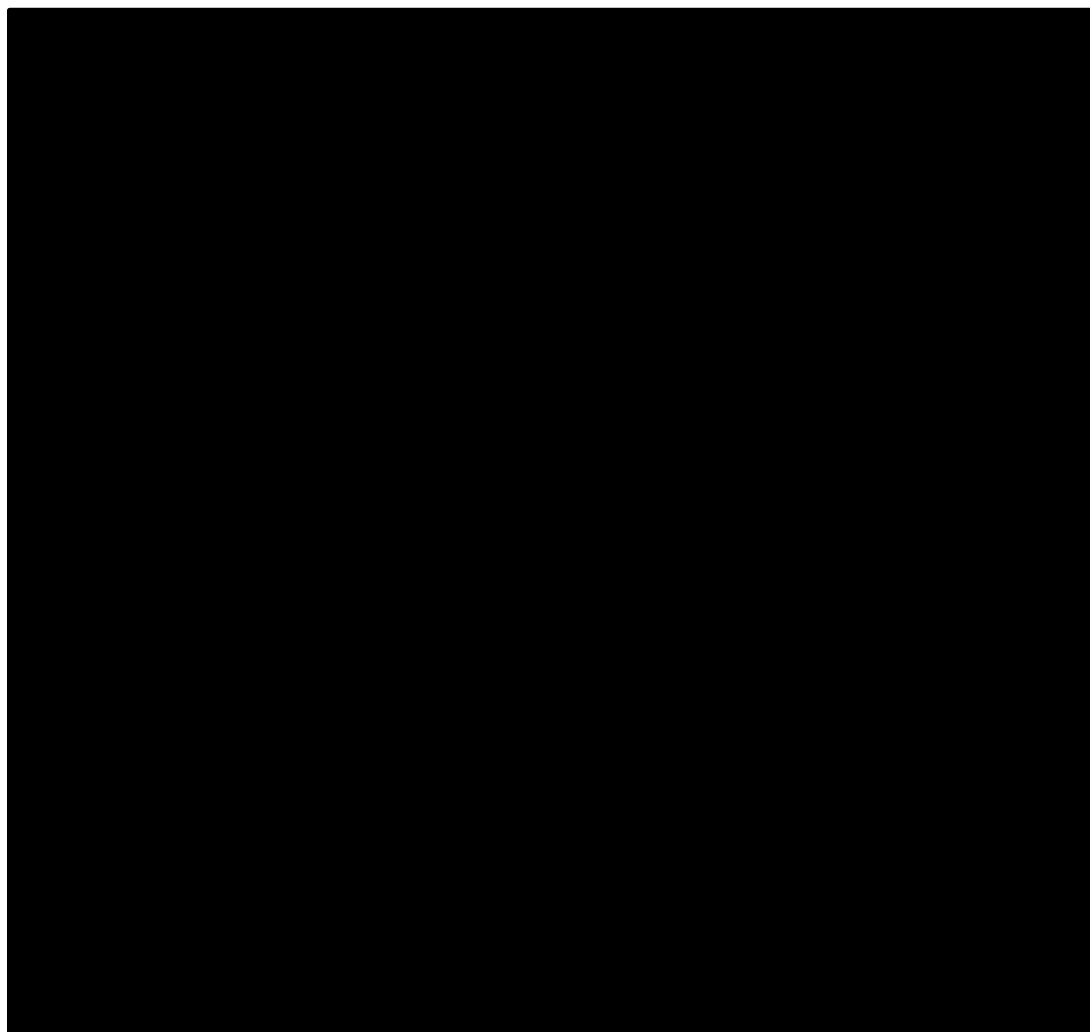


[REDACTED]

Rysunek 27. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia neurologiczne 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR).

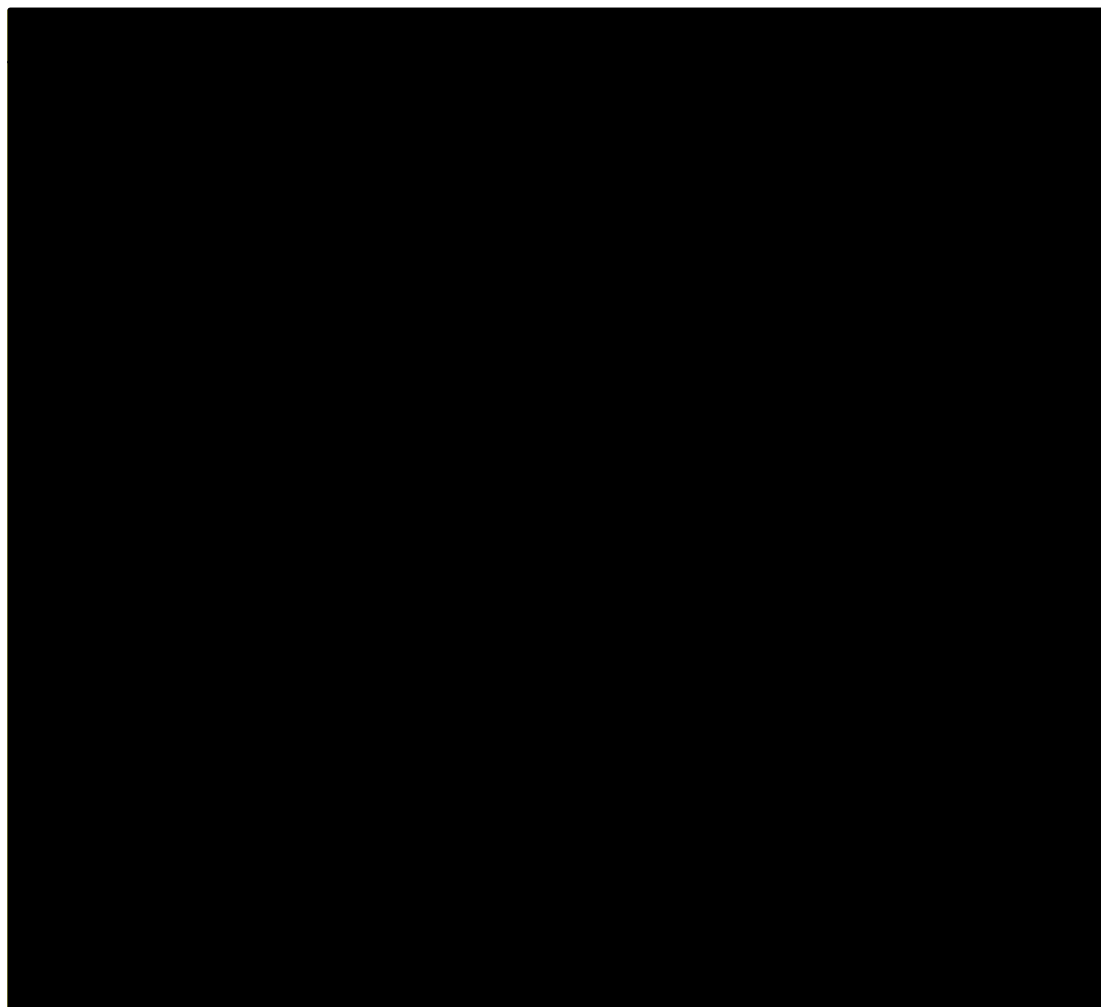


Rysunek 28. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia neurologiczne 3 lub 4 stopnia toksyczności (RD).

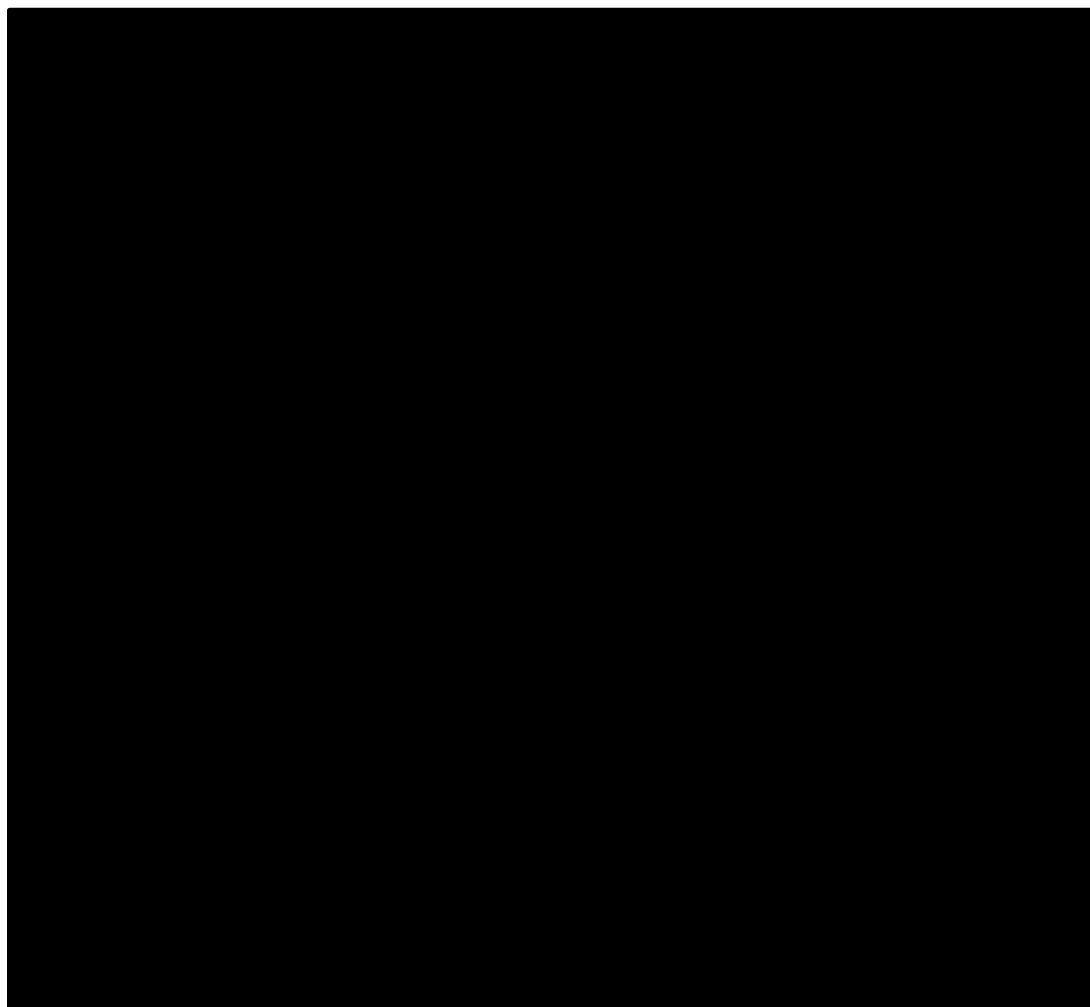


[REDACTED]

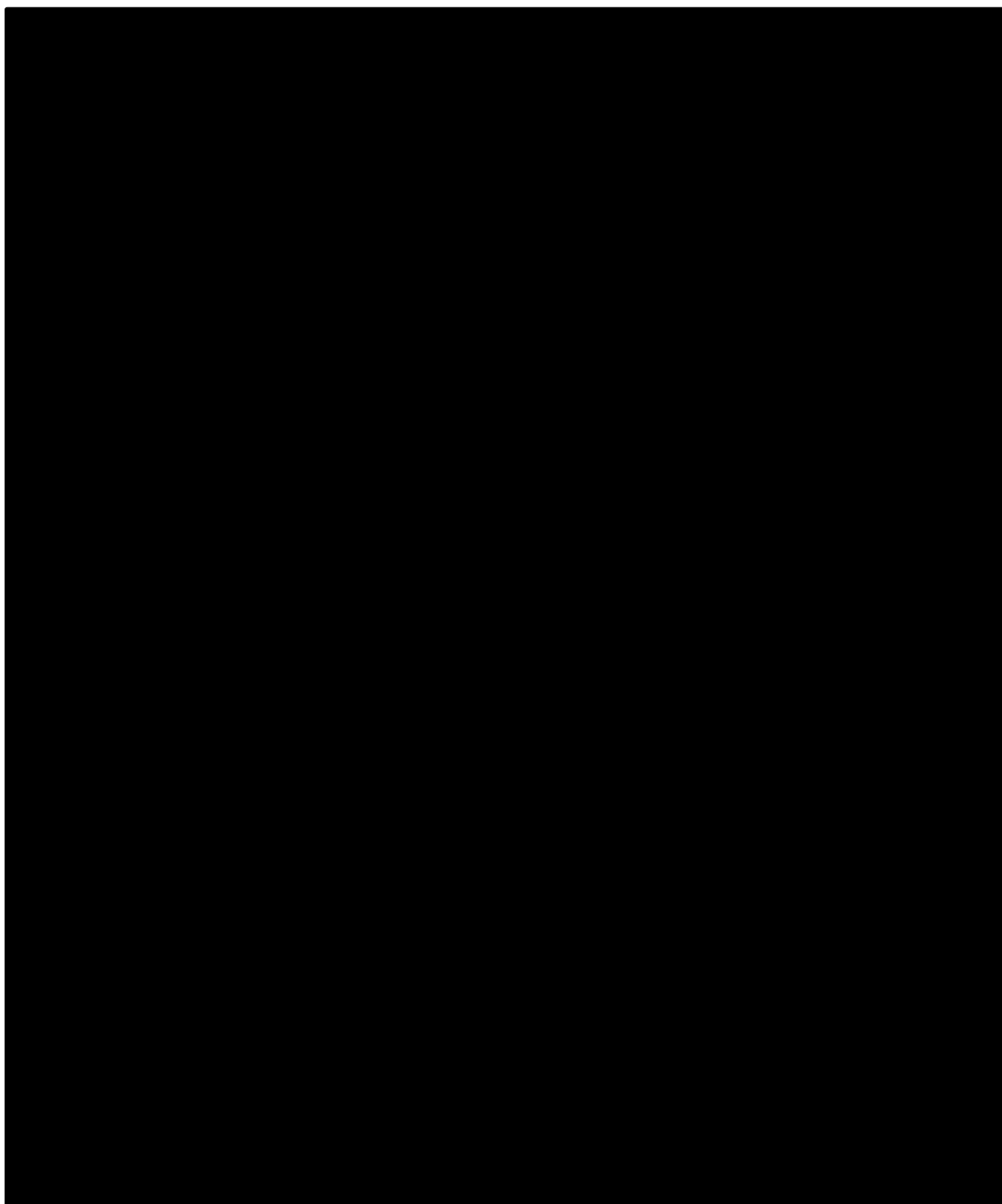
Rysunek 29. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR).



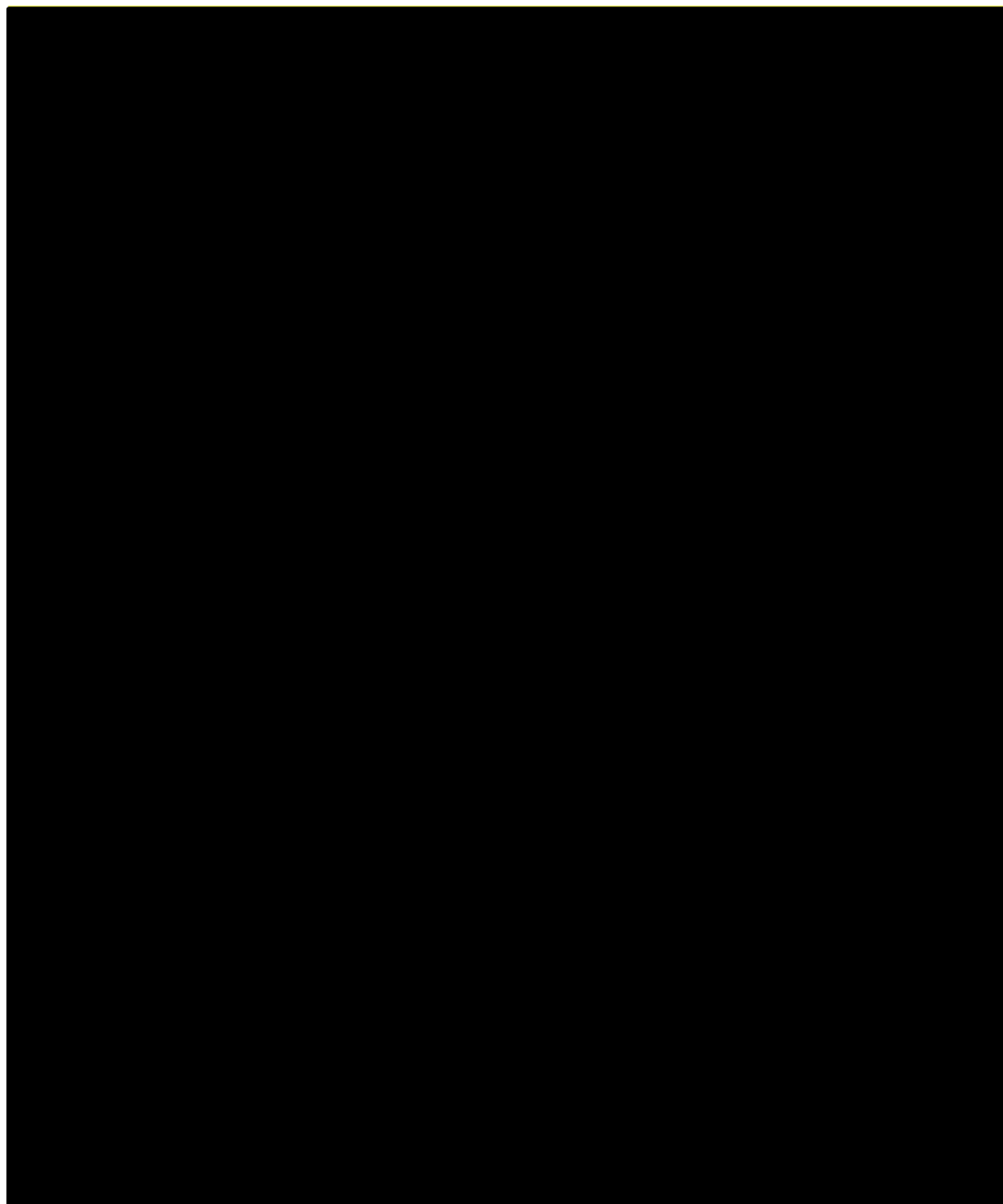
Rysunek 30. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 lub 4 stopnia toksyczności (RD).



Rysunek 31. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Infekcje 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR).

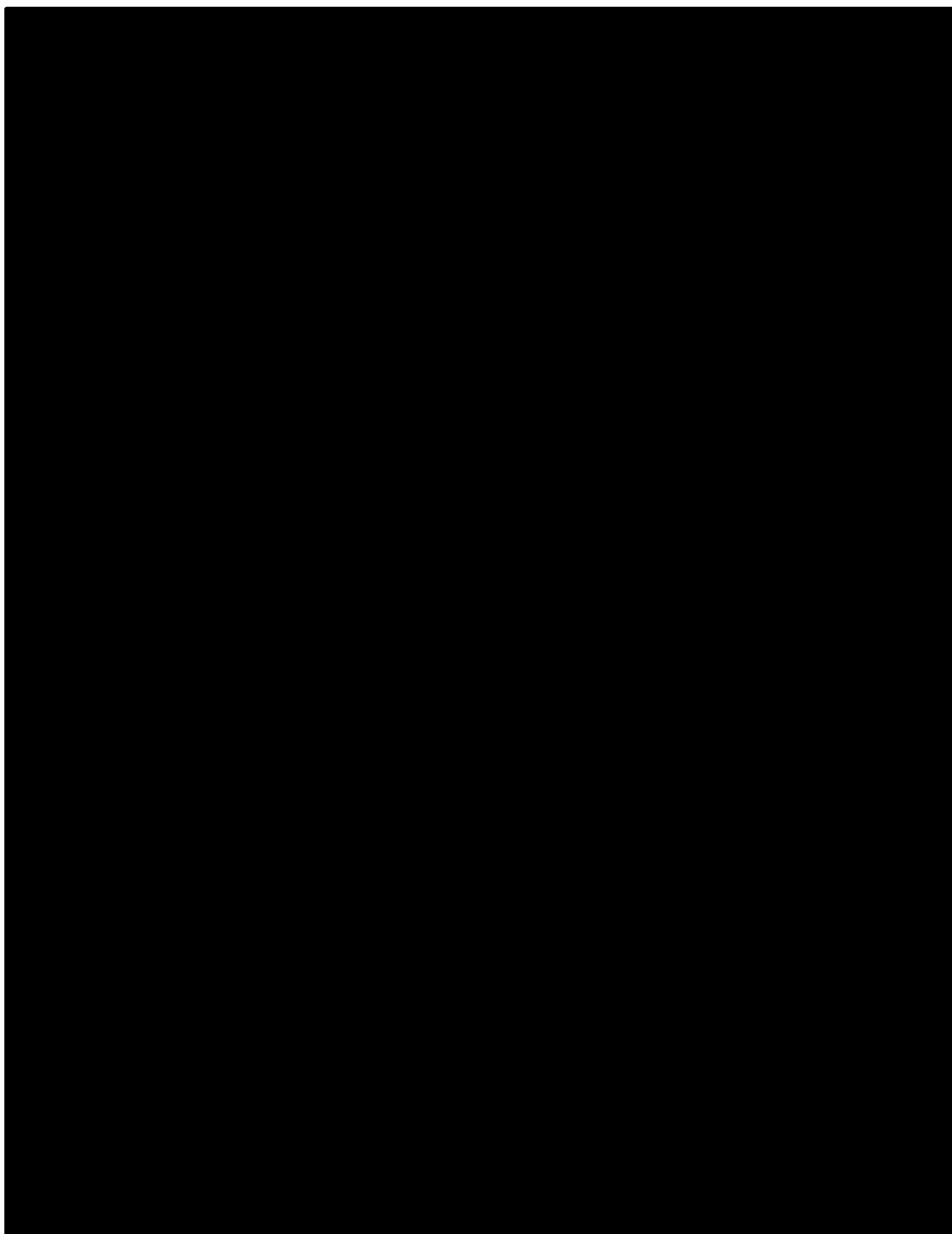


Rysunek 32. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Infekcje 3 lub 4 stopnia toksyczności (RD).



[REDACTED]

Rysunek 33. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Pozostałe ZN 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR).



Rysunek 34. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Pozostałe zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia toksyczności (RD).



6.1.4 Zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności

[REDACTED]
[REDACTED] wykazała istotnie statystycznie częstsze występowanie **neuropatii obwodowej** w grupie MPT w porównaniu do grupy MP
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
Spośród zdarzeń niepożądanych 1 lub 2 stopnia toksyczności istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowała **zakrzepica żył głębokich**
[REDACTED]
[REDACTED] **neuropatia obwodowa** [REDACTED]
[REDACTED] oraz **ZN niehematologiczne łącznie** [REDACTED]
[REDACTED]

Spośród zdarzeń niepożądanych 1 lub 2 stopnia istotnie statystycznie częściej w grupie MP niż w grupie MPT występowały infekcje [REDACTED]
[REDACTED]

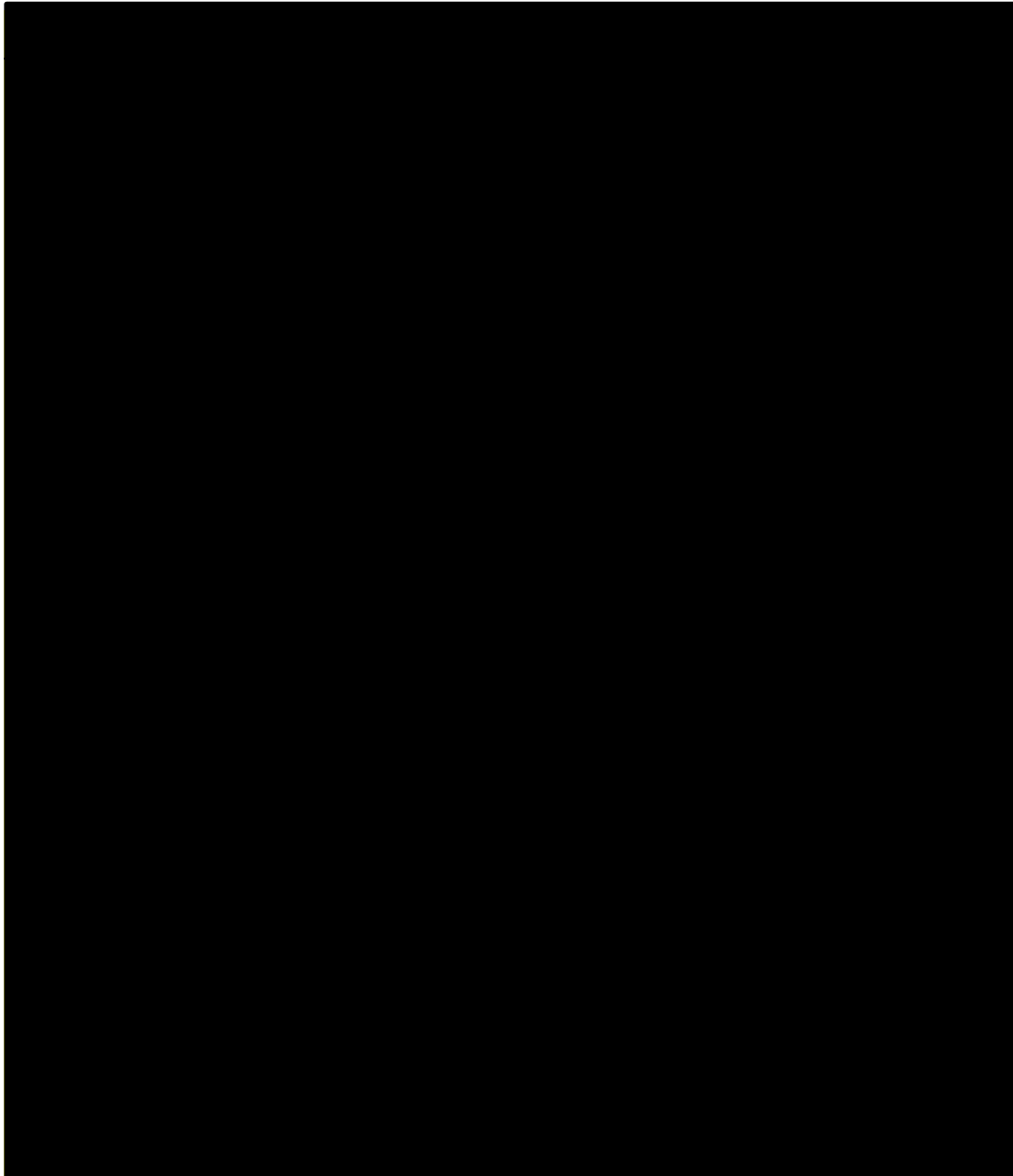
Tabela 44. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
neuropatia obwodowa	1	113/116					
ZN łącznie	1	165/168					
zakrzepica żył głębokich	1	165/168					
zaburzenia neurologiczne	2	344/340					
neuropatia obwodowa	2	292/288					
senność/zmęczenie	1	179/172					
zaburzenia żołądkowo-jelitowe łącznie	1	165/168					
zaparcia	1	179/172					
infekcje	1	165/168					
niewydolność płuc	1	165/168					
wysypka	1	179/172					
ból	1	165/168					
ZN niehematologiczne łącznie	1	179/172					

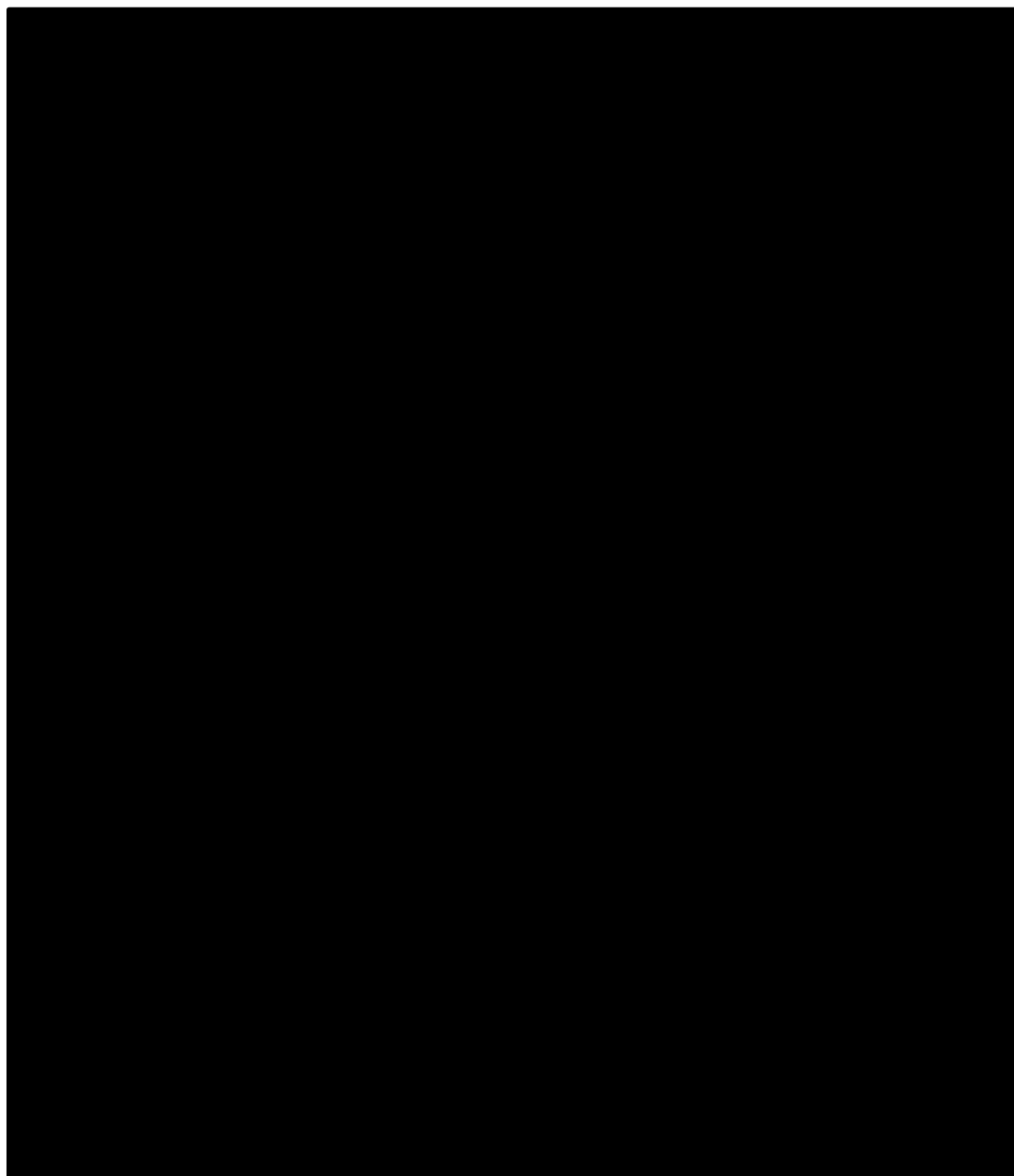
ZN – zdarzenia niepożądane; *wyniki w modelu efektów losowych.

[REDACTED]

Rysunek 35. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności (RR).

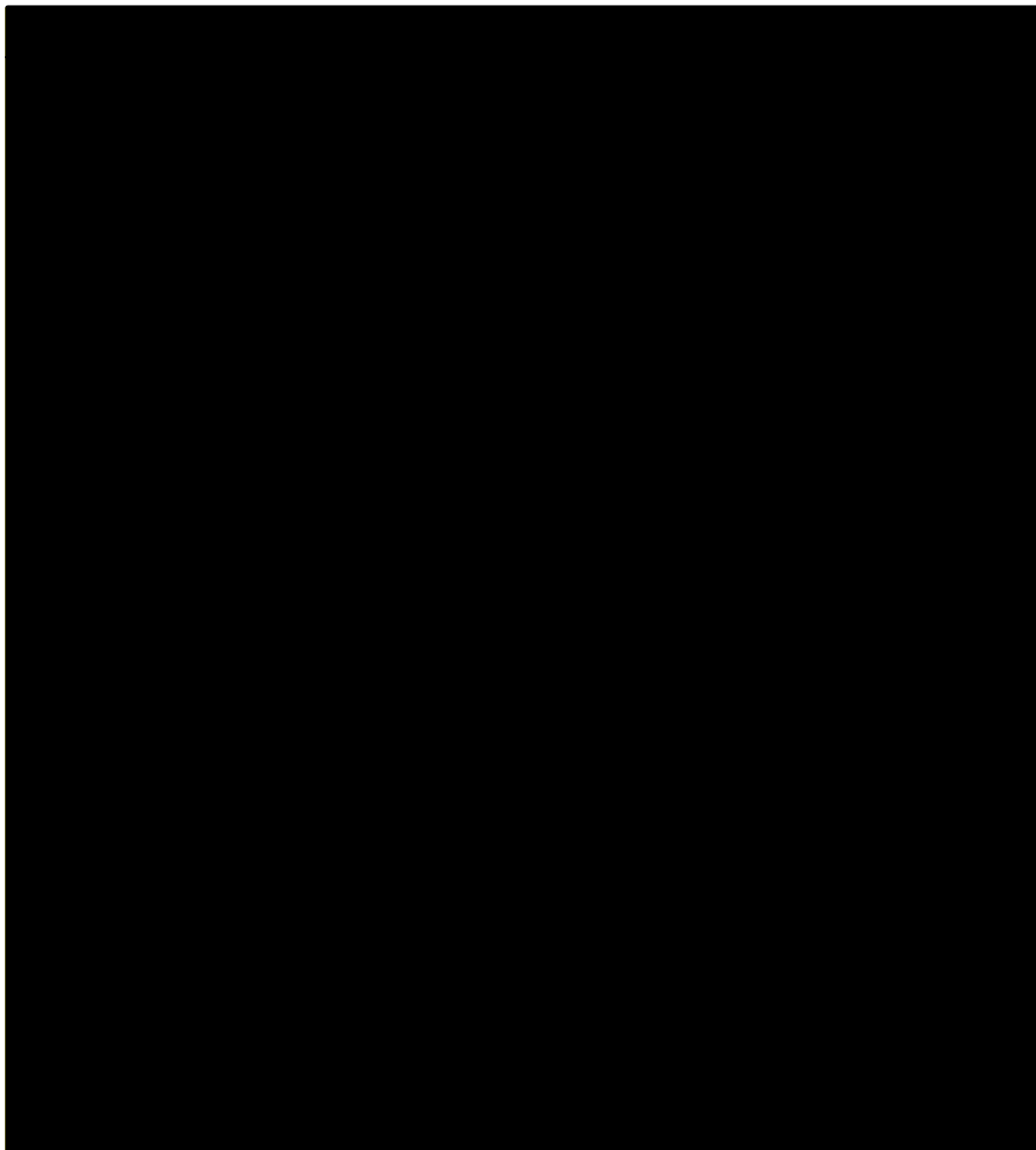


Rysunek 36. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności (RD).

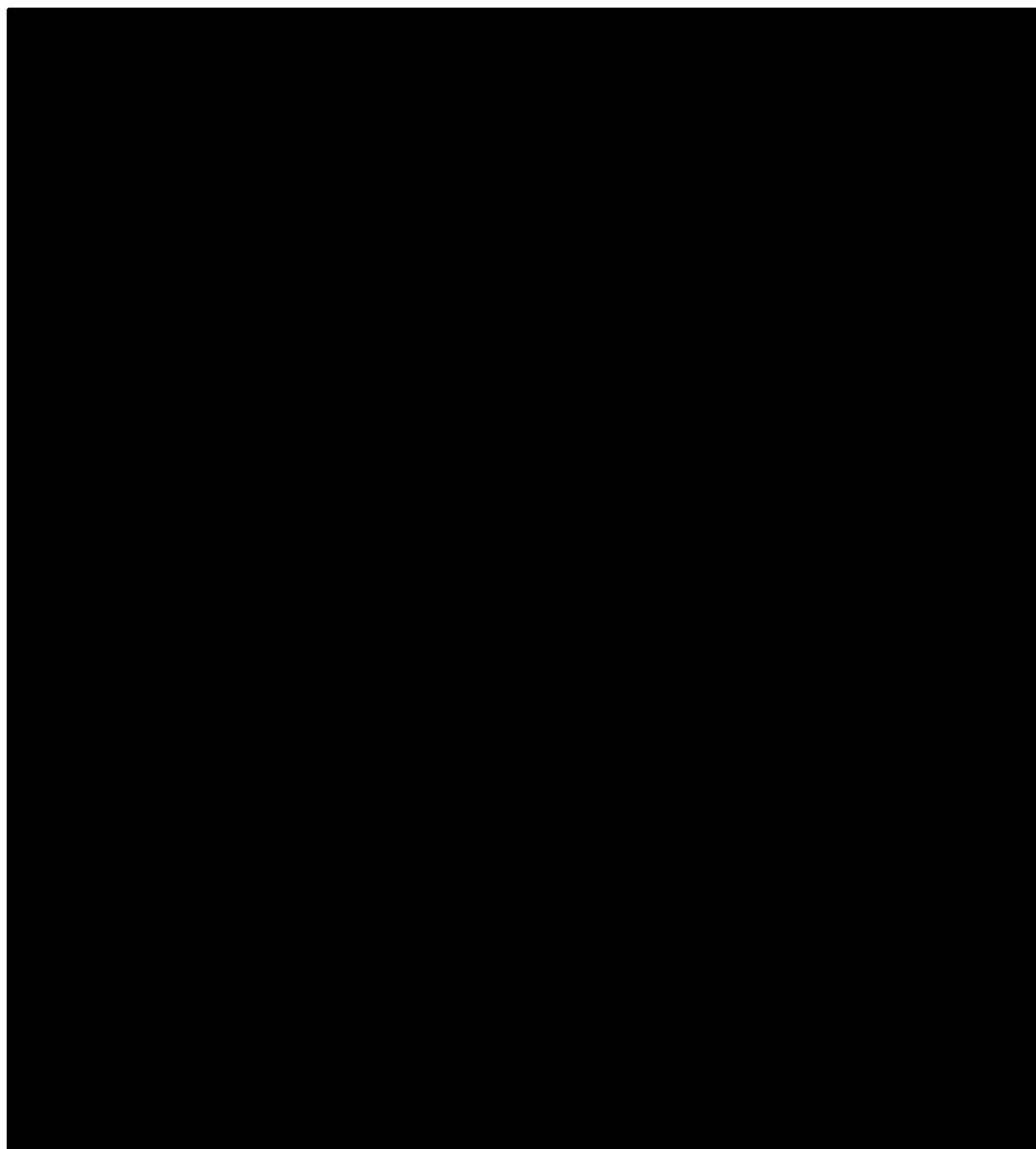


[REDACTED]

Rysunek 37. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności cd. (RR).



Rysunek 38. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności cd. (RD).



6.2 MPT vs MPB

Z powodu braku dostępnych badań porównujących bezpośrednio terapię skojarzone talidomidu oraz bortezomibu z melfalanem i prednizonem, przeprowadzono porównanie pośrednie tych schematów leczenia metodą Buchera (opis metody zamieszczono w aneksie 12.6). W tym celu wykorzystano wyniki badań porównujących schematy MPT i MP (patrz rozdział 5.1) oraz badanie VISTA porównujące schematy MPB i MP.

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

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego schematów MPT i MPB w odniesieniu do punktów końcowych, dla których zdarzenia raportowane były zarówno w badaniach dotyczących porównania MPT i MP, jak i w badaniu VISTA.

W pierwszej kolejności do analizy włączono wyniki z publikacji Mateos 2010, ponieważ mediana okresu obserwacji w tym opracowaniu (36,7 miesięcy) była bardziej zbliżona do mediany czasu obserwacji w badaniach porównujących schematy MPT i MP (23-51,5 miesięcy) niż w publikacji San Miguel 2008 (16,3 miesięcy). Ponadto, wyniki przedstawione w opracowaniu San Miguel 2008 pochodzą z okresu, kiedy część chorych jeszcze nie zakończyła badania (w dniu odcięcia 47 (14%) chorych w grupie MPB i 33 (10%) chorych w grupie MP kontynuowało terapię zgodnie z protokołem). W drugiej kolejności, dla punktów końcowych nieprzedstawionych w Mateos 2010, włączono wyniki z publikacji San Miguel 2008. Wyniki pochodzące z opracowania San Miguel 2008 uznano za wiarygodne, ponieważ liczby raportowanych zdarzeń dla punktów końcowych przedstawionych w obu publikacjach były zbliżone lub takie same.

Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa MPB vs MP – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia toksyczności.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN łącznie, n (%)	ZN pow. przerw. leczenia, n (%)	Anemia, n (%)	Neutropenia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Zdarzenia zakrzep.-zator., n (%)	Zdarzenia zakrzep.-zator.	Neuropatia obwodowa, n (%)	Zawroty głowy/zmęczenie
VISTA		*					*	*		*
MPB	340	277 (81)	52 (15)	65 (19)	136 (40)	129 (38)	3 (1)	4 (1)	44 (<14)	34 (10)
MP	337	240 (71)	48 (14)	94 (28)	128 (38)	104 (31)	2 (1)	6 (2)	0 (0)	8 (<3)

*dane pochodzą z publikacji San Miguel 2008.

Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa MPB vs MP – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia toksyczności.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zaparcia, n (%)	Nudności/wymioty, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Gorączka, n (%)	Półpasiec, n (%)	Wysypka, n (%)	Obrzęki obwodowe, n (%)
VISTA		*	*		*	*	*	*
MPB	340	2 (1)	28 (8)	24 (7)	10 (3)	11 (3)*	2 (1)	2 (1)
MP	337	0 (0)	3 (<2)	17 (5)	8 (3)	6 (2)	1 (<1)	0 (0)

*dane pochodzą z publikacji San Miguel 2008.

6.2.1 Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności istotnie statystycznie częściej występowały w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB

Częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowały **zdarzenia niepożądane łącznie 3 lub 4 stopnia**

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności istotnie statystycznie częściej występowały w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB

6.2.2 Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3 lub 4 stopnia toksyczności

Zaburzenia hematologiczne

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała **neutropenia**

Anemia i trombocytopenia występowały z porównywalną częstością w obu grupach

Zaburzenia układu krążenia

Częściej w grupie MPT niż w grupie MPB występowały **zdarzenia zakrzepowozatorowe 3 lub 4 stopnia**

Zaburzenia neurologiczne

Częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała neuropatia obwodowa

Senność/zmęczenie/zawroty głowy występowały z porównywalną częstością w obu grupach

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowały nudności/wymioty [REDACTED]

Zaparcia występowały z porównywalną częstością w obu grupach [REDACTED]

Infekcje

Zapalenie płuc, gorączka oraz półpasiec występowały z porównywalną częstością w obu grupach [REDACTED]

Pozostałe ZN

Obrzęk występował z porównywalną częstością w obu grupach [REDACTED]

Zaburzenia hematologiczne

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała **neutropenia** [REDACTED]

Anemia i trombocytopenia występowały z porównywalną częstością w obu grupach [REDACTED]

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe raportowane niezależnie od stopnia toksyczności występowały z porównywalną częstością w obu grupach [REDACTED]

Zaburzenia neurologiczne

Częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała neuropatia obwodowa [REDACTED]

Senność/zmęczenie/zawroty głowy występowały z porównywalną częstością w obu grupach [REDACTED]

[REDACTED]

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Częściej w grupie MPT w porównaniu do MPB występowały **zaparcia** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPB w porównaniu do MPT występowały nudności/wymioty [REDACTED]

Infekcje

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Pozostałe ZN

Wysypka występowała z porównywalną częstością w obu grupach [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

7 Zestawienie wyników

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim w wieku ≥ 65 lat lub niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych w porównaniu z terapią skojarzoną melfalanem i prednizonem oraz terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem. Uwzględniono wyniki metaanaliz [REDACTED]

[REDACTED]

7.1 MPT vs MP

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki metaanaliz porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem z terapią skojarzoną melfalanem i prednizonem.

Tabela 47. Ocena skuteczności: MPT vs MP – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]	HR [95%CI]
Przeżycie								
OS	2	238/312						
Zgony								
zgony łącznie	2	238/312						
zgony w ciągu 1. mies.	1	113/116						
zgony w ciągu pierwszych 3 mies.	2	238/312						
zgony spowodowane ZN	2	238/312						
zgony spowodowane PD	1	113/116						
Progresja choroby								
PFS	2	238/312						
PD	1	113/116						
PD powodująca przerwanie leczenia	1	113/116						
Odpowiedź na leczenie								
CR	2	182/277						
≥VGPR	2	182/277						
≥PR	2	182/277						

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ZN – zdarzenia niepożądane; PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*).

Tabela 48. Ocena skuteczności: MPT vs MP – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]	HR [95%CI]
Przeżycie								
OS	3	405/476	■	■	■	■	■	■
przeżycie po progresji	1	167/164	■	■	■	■	■	■
2-letnie OS	1	165/168	■	■	■	■	■	■
4-letnie OS	1	165/168	■	■	■	■	■	■
Zgony								
zgony łącznie	6	810/876	■	■	■	■	■	■
zgony w ciągu 1. mies.	1	113/116	■	■	■	■	■	■
zgony w ciągu pierwszych 3 mies.	3	295/366	■	■	■	■	■	■
zgony w ciągu pierwszych 6 mies.	1	182/175	■	■	■	■	■	■
zgony spowodowane ZN	3	404/473	■	■	■	■	■	■
zgony spowodowane PD	2	280/280	■	■	■	■	■	■
Progresja choroby								
PFS	3	405/476	■	■	■	■	■	■
TTP	1	167/164	■	■	■	■	■	■
2-letnie PFS	1	165/168	■	■	■	■	■	■
PFS od momentu rejestracji	1	165/168	■	■	■	■	■	■
2-letnie EFS	1	165/168	■	■	■	■	■	■
PD	6	749/734	■	■	■	■	■	■
PD pow. przerwanie leczenia	3	344/334	■	■	■	■	■	■
NR+PD	1	165/168	■	■	■	■	■	■

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]	HR [95%CI]
Odpowiedź na leczenie								
CR	6	653/727						
VGPR	3	407/396						
≥VGPR	4	422/509						
PR	4	471/450						
≥PR	5	587/677						
mR	2	240/232						
MR	1	64/54						
NR	1	182/175						
SD	2	122/111						
CR+VGPR+PR	1	165/168						
CR+VGPR	1	165/168						

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ZN – zdarzenia niepożądane; PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); mR – mała odpowiedź na leczenie (ang. *minor response*); MR – minimalna odpowiedź na leczenie (ang. *minimal response*); NR – brak odpowiedzi na leczenie (ang. *non-response*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*); NR – brak odpowiedzi na leczenie (ang. *non-response*).

Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane							
ZN powodujące przerwanie leczenia	1	113/116					
ZN powodujące obniżenie dawki	1	113/116					
Zaburzenia hematologiczne							
anemia	1	124/193					
neutropenia	2	237/309					
trombocytopenia	1	124/193					
Zaburzenia układu krążenia							
ZN sercowe	1	124/193					
Zaburzenia neurologiczne							
neuropatia obwodowa	2	237/309					
senność/zmęczenie/zawroty głowy	2	237/309					
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe							
zaparcia	2	237/309					
nudności/wymioty	2	237/309					
Infekcje							
infekcje łącznie	1	124/193					
Pozostałe ZN							
ZN niehematologiczne łącznie	1	124/193					
Zdarzenia niepożądane – stopień 1 lub 2							
neuropatia obwodowa	1	113/116					

ZN – zdarzenia niepożądane.

Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane – wszystkie stopnie							
ZN łącznie	2	332/332					
ZN powodujące przerwanie leczenia	5	688/674					
ZN pow. podanie terapii ratującej życie	1	167/164					
ZN pow. obniżenie dawkowania	2	171/173					
Poszczególne ZN powodujące przerwanie leczenia – wszystkie stopnie							
polineuropatia	1	179/172					
zaparcia	5	538/592					
reakcje skórne	1	179/172					
senność	1	179/172					
Zaburzenia hematologiczne – stopień 3 lub 4							
zaburzenia hematologiczne łącznie	1	58/57					
anemia	2	303/365					
neutropenia	4	480/535					
trombocytopenia	2	303/365					
Zaburzenia układu krążenia – stopień 3 lub 4							
ZN sercowe	3	361/422					
arytmia	1	124/193					
niewydolność serca	1	124/193					
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	2	237/309					

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – wszystkie stopnie	1	179/172					
zakrzepica żył głębokich	3	287/279					
zatorowość płucna	1	58/57					
ciężkie krwotoki	1	124/193					
krwawienia	1	124/193					
Zaburzenia neurologiczne – stopień 3 lub 4							
zaburzenia neurologiczne łącznie	2	344/340					
neuropatia obwodowa	5	538/592					
senność/zmęczenie/zawroty głowy	3	416/481					
depresja	1	113/116					
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe - stopień 3 lub 4							
zaburzenia żołądkowo-jelitowe łącznie	1	165/168					
zaparcia	5	538/592					
nudności/wymioty	3	301/363					
zapalenie błon śluzowych	1	124/193					
Infekcje - stopień 3 lub 4							
infekcje łącznie	5	590/644					
gorączka nieznanego pochodzenia	1	124/193					
zapalenie płuc	1	124/193					
posocznica	1	124/193					
zapalenie opon mózgowych	1	124/193					
półpasiec	1	124/193					

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Pozostałe ZN stopień - 3 lub 4							
niewydolność nerek	1	64/54					
niewydolność płuc	1	165/168					
reakcje skórne	1	58/57					
wysypka	1	179/172					
obrzęk	1	113/116					
ból	1	165/168					
ZN niehematologiczne łącznie	2	303/365					
Zdarzenia niepożądane – stopień 1 lub 2							
ZN łącznie	1	165/168					
zakrzepica żył głębokich	1	165/168					
zaburzenia neurologiczne	2	344/340					
neuropatia obwodowa	2	292/288					
senność/zmęczenie	1	179/172					
zaburzenia żołądkowo-	1	165/168					
zaparcia	1	179/172					
infekcje	1	165/168					
niewydolność płuc	1	165/168					
wysypka	1	179/172					
ból	1	165/168					
ZN niehematologiczne łącznie	1	179/172					

ZN – zdarzenia niepożądane.

7.2 MPT vs MPB – porównanie pośrednie

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki metaanaliz porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem z terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem. W ostatniej kolumnie wskazano przewagę schematu leczenia, dla którego zarówno parametr względny, jak i bezwzględny osiągnął istotności statystycznej.

Tabela 51. Ocena skuteczności: MPT vs MPB – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	RD [95%CI]	HR [95%CI]	Przewaga
Przeżycie						
OS	2/1	238/340	■	■	■	■
Progresja choroby						
PD	1/1	113/337	■	■	■	■
PD pow. przerw. leczenia	1/1	113/337	■	■	■	■
Odpowiedź na leczenie						
CR	2/1	182/337	■	■	■	■

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*).

Tabela 52. Ocena skuteczności: MPT vs MPB – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	RD [95%CI]	HR [95%CI]	Przewaga
Przeżycie						
OS	3/1	405/340	■	■	■	■
Progresja choroby						
TTP	1/1	167/340	■	■	■	■
PD	6/1	749/337	■	■	■	■
PD pow. przerw. leczenia	3/1	344/337	■	■	■	■
Odpowiedź na leczenie						
CR	6/1	653/337	■	■	■	■
VGPR	3/1	407/337	■	■	■	■
PR	4/1	471/337	■	■	■	■
MR	1/1	64/337	■	■	■	■
SD	2/1	122/337	■	■	■	■

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); MR – minimalna odpowiedź na leczenie (ang. *minimal response*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*); TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*).

Tabela 53. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MPB – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	RD [95%CI]	Przewaga
Zdarzenia niepożądane – wszystkie stopnie					
ZN pow. przerw. leczenia	1/1	113/340			
Zaburzenia hematologiczne – stopień 3 lub 4					
anemia	1/1	124/340			
neutropenia	2/1	237/340			
trombocytopenia	1/1	124/340			
Zaburzenia układu krążenia – stopień 3 lub 4					
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	2/1	237/340			
Zaburzenia neurologiczne – stopień 3 lub 4					
neuropatia obwodowa	2/1	237/340			
senność/zmęczenie/zawroty głowy	2/1	237/340			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
zaparcia	2/1	237/340			
nudności/wymioty	2/1	237/340			
Infekcje - stopień 3 lub 4					
zapalenie płuc	1/1	124/340			
gorączka	1/1	124/340			
półpasiec	1/1	124/340			
Pozostałe zdarzenia niepożądane - stopień 3 lub 4					



Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	RD [95%CI]	Przewaga
obrzęk	1/1	113/340			

ZN – zdarzenia niepożądane.

Tabela 54. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MPB – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	RD [95%CI]	Przewaga
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności					
ZN pow. przerw. leczenia	5/1	688/340			
Zaburzenia hematologiczne – stopień 3 lub 4					
anemia	2/1	303/340			
neutropenia	4/1	480/340			
trombocytopenia	2/1	303/340			
Zaburzenia układu krążenia					
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe -3 lub 4 stopień toksyczności	2/1	237/340			
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe niezależnie od stopnia toksyczności	1/1	179/340			
Zaburzenia neurologiczne – stopień 3 lub 4					
neuropatia obwodowa	5/1	538/340			
senność/zmęczenie/zawroty głowy	3/1	416/340			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
zaparcia	5/1	538/340			

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	RD [95%CI]	Przewaga
nudności/wymioty	3/1	301/340	██████████	██████████	█
Infekcje - stopień 3 lub 4					
zapalenie płuc	1/1	124/340	██████████	██████████	█
gorączka	1/1	124/340	██████████	██████████	█
półpasiec	1/1	124/340	██████████	██████████	█
Pozostałe zdarzenia niepożądane - stopień 3 lub 4					
wysypka	1/1	179/340	██████████	██████████	█
obrzęk	1/1	113/340	██████████	██████████	█

ZN – zdarzenia niepożądane.

[Redacted]

8 Ograniczenia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

**wyniki dla 2-letniego OS pochodzą z publikacji Dimopoulos 2009.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

9 Dyskusja

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 14 maja 2012 r. zidentyfikowano 7 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu z terapią skojarzoną melfalanem i prednizonem. W wyniku dodatkowego wyszukiwania z datą odcięcia 1 czerwca 2012 r., przeprowadzonego na skutek braku badań bezpośrednio porównujących schematy MPT i MPB, zidentyfikowano 1 badanie RCT porównujące MPB i MP, na podstawie którego przeprowadzono porównanie pośrednie terapii skojarzonych talidomidu oraz bortezomibu z melfalanem i prednizonem. Łącznie odnaleziono 9 publikacji powiązanych z badaniami porównującymi schematy MPT i MP oraz 9 publikacji powiązanych z badaniem VISTA porównującym schematy MPB i MP.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w porównaniu z terapią skojarzoną **melfalanem i prednizonem** w oparciu o [REDACTED] wykazała:

- **ocena skuteczności (populacja ITT):**

- zmniejszenie **ryzyka zgonu** w grupie MPT w porównaniu do grupy MP wyniosło 36% [REDACTED]
- zmniejszenie **ryzyka progresji choroby** w grupie MPT w porównaniu do grupy MP wyniosło 44% [REDACTED]
- istotnie statystycznie częściej w grupie MP niż w grupie MPT występowały zgony łącznie oraz zgony spowodowane PD [REDACTED]
- istotnie statystycznie częściej w grupie MP w porównaniu do MPT występowała PD powodująca przerwanie leczenia [REDACTED]
- istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **CR, \geq VGPR** oraz **\geq PR** [REDACTED]

ocena bezpieczeństwa

- istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **ZN powodujące przerwanie leczenia oraz ZN powodujące obniżenie dawkowania leków** raportowane niezależnie od stopnia toksyczności
- istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **zdarzenia zakrzepowo-zatorowe łącznie 3 lub 4 stopnia toksyczności**
- istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MP występowała **neutropenia, senność/zmęczenie/zawroty głowy oraz ZN niehematologiczne łącznie 3 lub 4 stopnia**
- istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MP występowała **neuropatia obwodowa 1 lub 2 stopnia**

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w porównaniu z terapią skojarzoną **melfalanem i prednizonem** w populacji całkowitej w oparciu o [REDACTED] wykazała:

- **ocena skuteczności (populacja ITT):**

- zmniejszenie **ryzyka zgonu** w grupie MPT w porównaniu do grupy MP wyniosło 25%
- zmniejszenie **ryzyka progresji choroby** w grupie MPT w porównaniu do grupy MP wyniosło 42%
- analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższe przeżycie po progresji choroby w grupie MP w porównaniu do MPT, odpowiadające 56% zwiększeniu ryzyka względnego

- **4-letnie OS** istotnie statystycznie częściej obserwowano w grupie MPT w porównaniu do grupy MP [REDACTED]
- **zgony łącznie** oraz **zgony w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie MP niż w grupie MPT [REDACTED]
- **zgony spowodowane PD** częściej występowały w grupie MP niż w grupie MPT [REDACTED]
- analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższy **czas do progresji choroby** w grupie MPT w porównaniu do grupy MP, odpowiadający 43% redukcji ryzyka względnego [REDACTED]
- **2 letnie PFS, PFS od momentu rejestracji** oraz **2-letnie EFS** istotnie statystycznie częściej obserwowano w grupie MPT w porównaniu do grupy MP [REDACTED]
- **PD** występowała istotnie statystycznie częściej w grupie MP niż w grupie MPT [REDACTED]
- **PD powodująca przerwanie leczenia** występowała częściej w grupie MP niż w grupie MPT [REDACTED]
- **CR, VGPR** oraz **PR** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP [REDACTED]
- **mR** oraz **NR** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie MP niż w grupie MPT [REDACTED]
- przyjmowanie schematu MPT nie powoduje obniżenia jakości życia chorych, pomimo częstszego występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy MP;

• **ocena bezpieczeństwa (populacja ITT; badania IFM 99-06 i NMSG – chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku):**

- **ZN łącznie 3 lub 4 stopnia, ZN powodujące przerwanie leczenia** wszystkich stopni oraz **ZN powodujące obniżenie dawkowania leków** wszystkich stopni istotnie statystycznie częściej występowały w grupie MPT w porównaniu do grupy MP

- **polineuropatia powodująca przerwanie leczenia** istotnie statystycznie częściej występowała w grupie MPT w porównaniu do grupy MP

- **zaparcia, reakcje skórne oraz senność** niezależnie od stopnia toksyczności były istotnie statystycznie częstszymi **ZN powodującymi przerwanie leczenia** w grupie MPT w porównaniu do grupy MP

- spośród zaburzeń hematologicznych 3 lub 4 stopnia **neutropenia** istotnie statystycznie częściej występowała w grupie MPT niż w grupie MP

- spośród zaburzeń układu krążenia 3 lub 4 stopnia toksyczności istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **zdarzenia zakrzepowo-zatorowe łącznie**

zakrzepica żył głębokich występowała częściej w grupie MPT niż MP

- spośród zaburzeń neurologicznych 3 lub 4 stopnia istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **neuropatia obwodowa** oraz **senność/zmęczenie/zawroty głowy**

zaburzenia neurologiczne łącznie występowały częściej w grupie MPT niż MP

- spośród zaburzeń żołądkowo-jelitowych 3 lub 4 stopnia **zaparcia** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie MPT w porównaniu do grupy MP
- istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MP występowały **infekcje łącznie 3 lub 4 stopnia**
- istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **zdarzenia niepożądane niehematologiczne łącznie 3 lub 4 stopnia**
- spośród zdarzeń niepożądanych 1 lub 2 stopnia istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowała **zakrzepica żył głębokich, neuropatia obwodowa oraz ZN niehematologiczne łącznie**
- spośród zdarzeń niepożądanych 1 lub 2 stopnia istotnie statystycznie częściej w grupie MP niż w grupie MPT występowały **infekcje**

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w porównaniu z terapią skojarzoną **bortezomibem, melfalanem i prednizonem** w oparciu o

wykazała:

- **ocena skuteczności (populacja ITT):**
 - przeżycie całkowite było porównywalne w grupie MPT i MPB
 - częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała **CR**
- **ocena bezpieczeństwa**
 - **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia** niezależnie od stopnia toksyczności istotnie statystycznie częściej

występowały w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB

- o istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała **neutropenia** 3 lub 4 stopnia toksyczności
- o częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała **neuropatia obwodowa** 3 lub 4 stopnia
- o istotnie statystycznie częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowały **nudności/wymioty**

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w porównaniu z terapią skojarzoną **bortezomibem, melfalanem i prednizonem** w populacji całkowitej w oparciu o

wykazała:

- **ocena skuteczności (populacja ITT):**

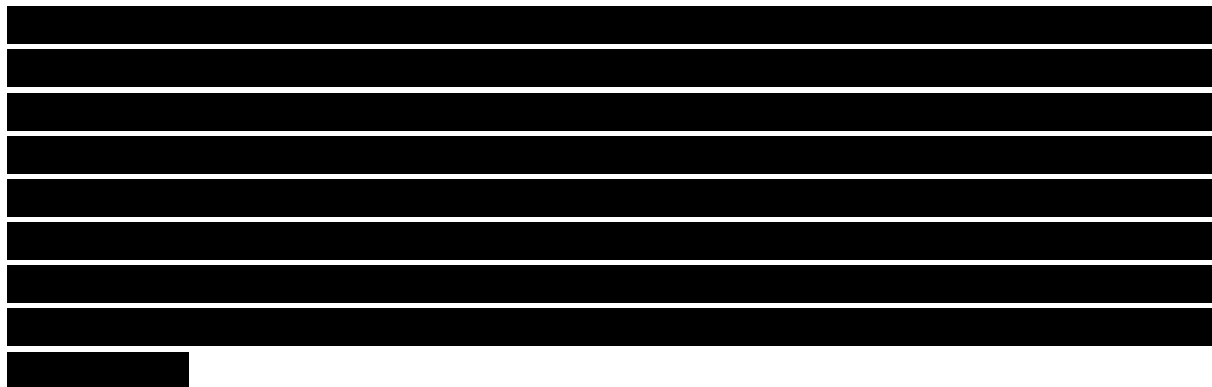
- o przeżycie całkowite (OS) było porównywalne w grupach MPT i MPB
- o 2-letnie przeżycie całkowite raportowano z porównywalną częstością w grupie MPT i MPB
- o czas do progresji choroby (TTP) był porównywalny w grupach MPT i MPB
- o częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała **PD**
- o częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała **PD powodująca przerwanie leczenia**
- o częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała **MR** oraz **SD**

- istotnie statystycznie częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała CR [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- **ocena bezpieczeństwa (populacja ITT; badanie IFM 99-06, NMSG i VISTA - chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku):**
 - **zdarzenia niepożądane łącznie 3 lub 4 stopnia** częściej występowały w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
 - **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
 - istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała **neutropenia 3 lub 4 stopnia** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
 - częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowały **zdarzenia zakrzepowo-zatorowe 3 lub 4 stopnia** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
 - częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała **neuropatia obwodowa 3 lub 4 stopnia** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
 - częściej w grupie MPT w porównaniu do MPB występowały **zaparcia** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
 - istotnie statystycznie częściej w grupie MPB w porównaniu do MPT występowały **nudności/wymioty** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



11 Wnioski

Na podstawie 7 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównujących schematy MPT i MP, 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego porównującego schematy MPB i MP oraz 9 opracowań wtórnych oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższych tabelach zestawiono wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych ocenionych na podstawie [REDACTED] zgodnie z zaleceniami GRADE.³³

[REDACTED]

Tabela 55. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych ocenionych na podstawie [redacted], przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników		
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych MPT MP/MPB	Wynik metaanalizy	Waga punktu końcowe go	Jakość dowód w ogółem
MPT vs MP - ocena skuteczności										
przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> , OS)	randomizowane badania kliniczne: otwarte (1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	badanie otwarte (-1)	brak istotnej niespójności	bezpośredni	brak	brak	na/238 na/312	[redacted]	krytyczna (9)	umiarkowana
przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> , PFS)	randomizowane badania kliniczne: otwarte (1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	badanie otwarte (-1)	niespójność (wysoka heterogeniczność badań; -1)	bezpośredni	brak	brak	na/238 na/312	[redacted]	krytyczna (8)	niska
całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> , CR)	randomizowane badania kliniczne: otwarte (1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	badanie otwarte (-1)	brak istotnej niespójności	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	17/182 5/277	[redacted]	krytyczna (8)	niska
MPT vs MP – analiza bezpieczeństwa										

Ocena jakości dowodów naukowych									Podsumowanie wyników		
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w ogółem
							MPT	MP/MPB			
zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	48/113	15/116		krytyczna (8)	umiarkowana
neutropenia 3 lub 4 stopnia toksyczności	randomizowane badania kliniczne: otwarte (1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	badanie otwarte (-1)	brak istotnej niespójności	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	86/237	61/309		wysoka (6)	niska
zdarzenia zakrzepowozatorowe 3 lub 4 stopnia toksyczności	randomizowane badania kliniczne: otwarte (1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	badanie otwarte (-1)	brak istotnej niespójności	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	22/237	12/309		wysoka (6)	niska
MPT vs MPB – analiza skuteczności											



Ocena jakości dowodów naukowych									Podsumowanie wyników		
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy	Waga punktu końcowego	Jakość dowód w ogółem
							MPT	MP/MPB			
przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)	randomizowane badania kliniczne: otwarte (2), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	badanie otwarte, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	wynik ns i RRR>25% (-1)	brak	na/238	na/340		krytyczna (9)	niska
całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response, CR)	randomizowane badania kliniczne: otwarte (2), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	badanie otwarte, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń/wynik ns i RRR>25% (-1)	brak	17/182	102/337		krytyczna (8)	niska
MPT vs MPB – analiza bezpieczeństwa											
zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności	randomizowane badania kliniczne: otwarte (1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	badanie otwarte, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	48/113	52/340		krytyczna (8)	niska

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych						Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych MPT	MP/MPB	Wynik metaanalizy	Waga punktu końcowe go	Jakość dowód w ogółem
neutropenia 3 lub 4 stopnia toksyczności	randomizowane badania kliniczne: otwarte (2), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	badanie otwarte, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	86/237	136/340		wysoka (6)	niska
zdarzenia zakrzepowozatorowe 3 lub 4 stopnia toksyczności	randomizowane badania kliniczne: otwarte (2), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	badanie otwarte, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń/wyniki i RRR>25% (-1)	brak	22/237	3/340		wysoka (6)	niska

12 Aneks

12.1 Strategia wyszukiwania badań dla bortezomibu

Tabela 56. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bortezomibu w leczeniu MM w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 01.06.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	28 888
#2	[REDACTED]	7 328
#3	[REDACTED]	38 009
#4	[REDACTED]	33 535
#5	[REDACTED]	8 953
#6	[REDACTED]	4 436
#7	[REDACTED]	251
#8	[REDACTED]	18
#9	[REDACTED]	0
#10	[REDACTED]	435
#11	[REDACTED]	20
#12	[REDACTED]	16
#13	[REDACTED]	726
#14	[REDACTED]	1
#15	[REDACTED]	1 370
#16	[REDACTED]	50 609
#17	[REDACTED]	2 439
#18	[REDACTED]	3 503
#19	[REDACTED]	369
#20	[REDACTED]	5
#21	[REDACTED]	337
#22	[REDACTED]	3 576
#23	[REDACTED]	1 965
#24	[REDACTED]	324 368
#25	[REDACTED]	83 796
#26	[REDACTED]	263 893
#27	[REDACTED]	140 771
#28	[REDACTED]	158 876
#29	[REDACTED]	181 359

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#30	[REDACTED]	105 441
#31	[REDACTED]	794 528
#32	[REDACTED]	15 853 045
#33	[REDACTED]	12 176 628
#34	[REDACTED]	3 676 417
#35	[REDACTED]	735 471
#36	[REDACTED]	356

Tabela 57. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bortezomibu w leczeniu MM w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Aswers*); dane na dzień 01.06.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	40 549
#2	[REDACTED]	8 101
#3	[REDACTED]	81 234
#4	[REDACTED]	44 349
#5	[REDACTED]	47 935
#6	[REDACTED]	81 627
#7	[REDACTED]	330
#8	[REDACTED]	53
#9	[REDACTED]	0
#10	[REDACTED]	533
#11	[REDACTED]	30
#12	[REDACTED]	19
#13	[REDACTED]	764
#14	[REDACTED]	2
#15	[REDACTED]	1 855
#16	[REDACTED]	91 623
#17	[REDACTED]	10 065
#18	[REDACTED]	10 351
#19	[REDACTED]	2 287
#20	[REDACTED]	34
#21	[REDACTED]	1 258



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#22	[REDACTED]	10 396
#23	[REDACTED]	5 470
#24	[REDACTED]	339 931
#25	[REDACTED]	442 204
#26	[REDACTED]	330 719
#27	[REDACTED]	175 873
#28	[REDACTED]	36 268
#29	[REDACTED]	217 801
#30	[REDACTED]	134 054
#31	[REDACTED]	874 897
#32	[REDACTED]	1 723 825
#33	[REDACTED]	13 496 086
#34	[REDACTED]	1 310 241
#35	[REDACTED]	853 616
#36	[REDACTED]	674
#37	[REDACTED]	637

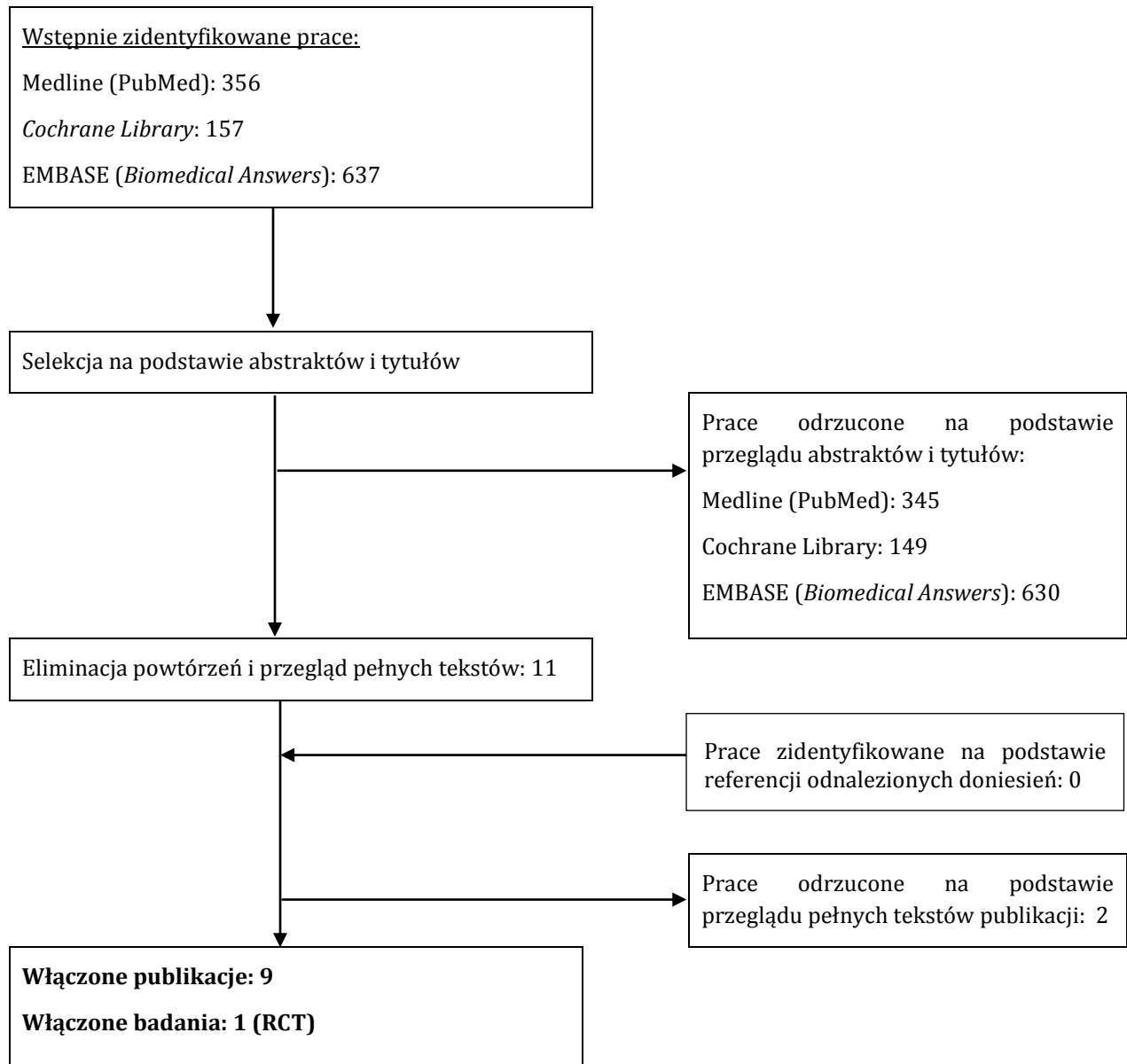
Tabela 58. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bortezomibu w leczeniu MM w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 01.06.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	730
#2	[REDACTED]	7
#3	[REDACTED]	784
#4	[REDACTED]	1 629
#5	[REDACTED]	24
#6	[REDACTED]	30
#7	[REDACTED]	8
#8	[REDACTED]	9
#9	[REDACTED]	0
#10	[REDACTED]	9
#11	[REDACTED]	1
#12	[REDACTED]	0
#13	[REDACTED]	35
#14	[REDACTED]	0
#15	[REDACTED]	8

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#16	[REDACTED]	1 710
#17	[REDACTED]	215
#18	[REDACTED]	25
#19	[REDACTED]	0
#20	[REDACTED]	7
#21	[REDACTED]	228
#22	[REDACTED]	157
#23	[REDACTED]	139
#24	[REDACTED]	4
#25	[REDACTED]	2
#26	[REDACTED]	10
#27	[REDACTED]	2
#28	[REDACTED]	0
#29	[REDACTED]	0

12.2 Schemat wyszukiwania i selekcji badań dotyczących bortezomibu

Rysunek 39. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa bortezomibu w leczeniu MM włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM⁹/PRISMA¹⁰).



12.3 Definicje ocenianych punktów końcowych

Tabela 59. Definicje ocenianych punktów końcowych.

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie	
OS - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)	Czas od rejestracji, randomizacji lub diagnozy choroby do daty ostatniej obserwacji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)	Czas od randomizacji lub osiągnięcia CR/PR do progresji lub nawrotu choroby, daty ostatniej obserwacji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
TTP - czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)	Czas od randomizacji lub diagnozy choroby do progresji lub nawrotu choroby.
DFS - przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)	Czas od uzyskania CR do nawrotu choroby mierzony przez 2 niezależne komponenty: wykrycie białka M w surowicy lub moczu w ilości określonej przez kryteria odpowiedzi lub pojawienie się plazmocytów.
EFS - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)	Czas od rejestracji lub diagnozy choroby do niepowodzenia terapii indukcyjnej, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, progresji lub nawrotu choroby, daty ostatniej obserwacji podczas której chory był w stanie remisji (w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze).
Przeżycie po progresji choroby (ang. <i>survival time after progression</i>)	Czas od progresji choroby do daty ostatniej obserwacji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
x-letnie przeżycie	Odsetek chorych, którzy przeżyli w określonym czasie, zwykle od momentu diagnozy choroby lub rozpoczęcia leczenia przez kolejne kilka lat (najczęściej 1-10 lat).
Odpowiedź na leczenie	
CR - całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • nieobecność białka M w surowicy i w moczu (oznaczane za pomocą immunofiksacji) • immunofiksacja (-) • <5% plazmocytów w biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku • brak zmian pozaszpikowych • brak zwiększenia liczby lub rozmiaru ognisk choroby
VGPR - bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>very good partial response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥90% redukcja białka M w surowicy i w moczu • <100 mg białkomocz dobowy
PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥50% redukcja białka M w surowicy • ≥90% (>75% w IFM 01/01, IFM 99-06) redukcja białka M w moczu lub do <200 mg/d zmniejszenie dobowego wydalania łańcuchów lekkich w moczu

Punkt końcowy	Definicja
	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ zmniejszenie rozmiarów guzów pozaszpikowych • brak zwiększenia liczby lub rozmiaru ognisk choroby
mR - mała odpowiedź na leczenie (ang. <i>minor response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • 25-49% zmniejszenie stężenia białka M w surowicy • 50-89% zmniejszenie stężenia białka M w moczu, ale > 2 g/d • 25-49% zmniejszenie rozmiarów guzów pozaszpikowych • brak zwiększenia liczby lub rozmiaru ognisk choroby.
MR - minimalna odpowiedź na leczenie (ang. <i>minimal response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • 25-49% zmniejszenie stężenia białka M w surowicy • 50-89% zmniejszenie stężenia białka M w moczu
NR - brak odpowiedzi na leczenie (ang. <i>non-response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • brak spełnienia kryteriów dla CR, PR, MR, PD • $\leq 24\%$ redukcja białka M w surowicy lub moczu
SD - choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • brak nowych cech uszkodzenia narządów i tkanek przez szpiczaka • $< 25\%$ wahania stężenia białka M i wydalania łańcuchów lekkich w moczu • brak spełnienia kryteriów dla CR, PR, PD (IFM 01/01)
PD - choroba progresywna (ang. <i>progressive disease</i>)	<p>Cechy uszkodzenia narządów i tkanek przez szpiczaka utrzymują się pomimo leczenia lub pojawiają się podczas fazy choroby stabilnej niżej wymienione parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $> 25\%$ zwiększenie białka M w surowicy ($\geq 5,0$ g/l) • $> 25\%$ ($> 50\%$ w IFM 01/01, IFM 99-06) zwiększenie białkomoczu dobowego (≥ 200 mg/d) • $> 25\%$ zwiększenie odsetka płazmocytów w szpiku • zwiększenie rozmiaru i liczby ognisk choroby • zwiększenie rozmiaru guzów pozaszpikowych • rozwój hiperkalcemii
Nawrót choroby (ang. <i>relapse</i>)	Pojawienie się cech choroby u pacjenta pozostającego do tej pory w stanie remisji.
ZN - zdarzenia niepożądane	Zgodnie z definicją <i>National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria</i> (NCI CTC) – GIMEMA, HOVON 49, Sacchi 2011, VISTA.

Źródło: publikacje badań włączonych do analizy.

12.4 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tabela 60. 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.

12.5 Kryteria oceny według GRADE

Jakość dowodów ogółem	
Wysoka	Dodatkowe badania prawdopodobnie nie wpłyną na oszacowane wyniki.
Umiarkowana	Dodatkowe badania prawdopodobnie mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki.
Niska	Dodatkowe badania z dużym prawdopodobieństwem mogą wpłynąć na oszacowane wyniki oraz mogą spowodować ich zmianę.
Bardzo niska	Oszacowane wyniki są niepewne.

Waga punktu końcowego	
Krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
Wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
Niska	Mało istotny wpływ ocenianego końcowego punktu na ocenę technologii.

Jakość badań							
	Wysoka (RTC)		Umiarkowana	Niska (badania obserwacyjne)	Bardzo niska (pozostałe badania)		
Ograniczenia metody badań							
	Bez ograniczeń		Istotne	Bardzo istotne			
Modyfikacja oceny jakości badań	-		-1	-2			
Spójność wyników z różnych badań							
	Brak istotnej niespójności			Istotna niespójność			
Modyfikacja oceny jakości badań	-			-1			
Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową							
	Bezpośredni		Umiarkowany	Wątpliwy			
Modyfikacja oceny jakości badań	-		-1	-2			
Dodatkowe czynniki							
	Bez znaczenia	Duży rozrzut lub braki danych	Obciążenie błędem	Efekt kumulacji spójnych wyników	Duży efekt kumulacji spójnych wyników	Efekt zależny od dawki	Efekt zakłócania wyników
Modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-1	+1	+2	+1	+1

12.6 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa dazatynibu w porównaniu z nilotynibem korzystano z metody Buchera³⁴, wykonując po kolei następujące kroki analizy:

1. oszacowanie ryzyka względnego (RR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ryzyka względnego;
3. oszacowanie wyników RR przy użyciu funkcji eksponentialnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą: $\sqrt{(1/n_{DAZ} - 1/N_{DAZ}) + (1/n_{IMA} - 1/N_{IMA})}$;
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą: $\sqrt{(1/n_{NIL} - 1/N_{NIL}) + (1/n_{IMA} - 1/N_{IMA})}$;

6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96*SE^6$ od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

12.7 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W poszukiwaniu badań klinicznych w toku spełniających kryteria włączenia (patrz rozdział 3.1.1) do przeglądu systematycznego literatury, przejrzano następujące bazy danych (data odcięcia: 14.05.2012 r.; słowo kluczowe: „thalidomide”): clinicaltrials.gov, controlled-trials.com oraz www.celgene.com.

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

⁶ SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

12.8 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	IFM 01/01	Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillerm G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azaïs I, Decaux O, Garderet L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(22):3664-70.
2	IFM 99-06	Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillerm G, Chaletteix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. <i>Lancet.</i> 2007;370(9594):1209-18.
3	GIMEMA	Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, De Stefano V, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M; Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2006;367(9513):825-31.
		Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, Montanaro M, Ria R, Capaldi A, Zambello R, Benevolo G, Derudas D, Dore F, Cavallo F, Gay F, Falco P, Ciccone G, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. <i>Blood.</i> 2008 Oct 15;112(8):3107-14.
4	HOVON 49	Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst H, Sonneveld P; Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON. Phase III study of the value of Thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. <i>J Clin Oncol.</i> 2010;28(19):3160-6.
		Verelst SG, Termorshuizen F, Uyl-de Groot CA, Schaafsma MR, Ammerlaan AH, Wittebol S, Sinnige HA, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst HM, Sonneveld P, Wijermans PW; Dutch-Belgium Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). Effect of thalidomide with melphalan and prednisone on health-related quality of life (HRQoL) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis in a randomized trial. <i>Ann Hematol.</i> 2011;90(12):1427-39.
5	NMSG	Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Dahl IM, Forsberg K, Gulbrandsen N, Haukås E, Hjertner O, Hjorth M, Karlsson T, Knudsen LM, Nielsen JL, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Rolke J, Strandberg M,

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Sørbø JH, Wisløff F, Juliusson G, Turesson I; Nordic Myeloma Study Group. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. <i>Blood</i> . 2010;116(9):1405-12.
6	Sacchi 2011	Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, Morabito F, Fragasso A, Di Renzo N, Balleari E, Neri S, Quarta G, Ferrara R, Vigliotti ML, Polimeno G, Musto P, Consoli U, Zoboli A, Buda G, Pastorini A, Masini L. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2011;52(10):1942-8.
7	TMSG	Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, Sucak G, Kaygusuz I, Karakus S, Kaya E, Ali R, Gulbas Z, Ozet G, Goker H, Undar L. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. <i>Eur J Haematol</i> . 2011;86(1):16-22.
8	VISTA	<p>Delforge M, Dhawan R, Robinson D Jr, Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG, San Miguel JF. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. <i>Eur J Haematol</i>. 2012 Apr 3. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01788.x.</p> <p>Spicka I, Mateos MV, Redman K, Dimopoulos MA, Richardson PG. An overview of the VISTA trial: newly diagnosed, untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation. <i>Immunotherapy</i>. 2011 Sep;3(9):1033-40.</p> <p>Richardson P, Schlag R, Khuageva N, Dimopoulos M, Shpilberg O, Kropff M, Vekemans MC, Petrucci MT, Rossiev V, Hou J, Robak T, Mateos MV, Anderson K, Esseltine DL, Cakana A, Liu K, Deraedt W, van de Velde H, San Miguel JF. Characterization of haematological parameters with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed myeloma, with evaluation of long-term outcomes and risk of thromboembolic events with use of erythropoiesis-stimulating agents: analysis of the VISTA trial. <i>Br J Haematol</i>. 2011 Apr;153(2):212-21.</p> <p>Delforge M, Terpos E, Richardson PG, Shpilberg O, Khuageva NK, Schlag R, Dimopoulos MA, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Samoilova OS, Mateos MV, Magen-Nativ H, Goldschmidt H, Esseltine DL, Ricci DS, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. <i>Eur J Haematol</i>. 2011 May;86(5):372-84.</p> <p>Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Palumbo A, Wu KL, Esseltine DL, Liu K, Deraedt W, Cakana A, Van De Velde H, San Miguel JF. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. <i>Eur J Haematol</i>. 2011 Jan;86(1):23-31.</p> <p>Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, Schlag R, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Kentos A, Cavo M, Golenkov A, Komarnicki M, Mateos MV, Esseltine DL, Cakana A, Liu K, Deraedt W, van de Velde H, San Miguel JF. Superior outcomes</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. <i>Blood</i>. 2010 Nov 11;116(19):3743-50.</p> <p>Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. <i>J Clin Oncol</i>. 2010 May 1;28(13):2259-66.</p> <p>Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kastiris E, Kropff M, Petrucci MT, Delforge M, Alexeeva J, Schots R, Masszi T, Mateos MV, Deraedt W, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. <i>J Clin Oncol</i>. 2009 Dec 20;27(36):6086-93.</p> <p>San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i>. 2008 Aug 28;359(9):906-17.</p>
Badania wtórne		
1	Wang 2011	Wang L, Cui J, Liu L, Sheng Z. Postrelapse survival rate correlates with first-line treatment strategy with thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. <i>Hematol Oncol</i> . 2011 Dec 20. doi: 10.1002/hon.1025.
2	Picot 2011	Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2011;15(41):1-204.
3	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.
4	Kapoor 2011	Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Mikhael JR, Roy V, Kyle RA, Greipp PR, Kumar S, Mandrekar SJ. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. <i>Leukemia</i> . 2011;25(4):689-96.
5	Kumar 2011	Kumar A, Hozo I, Wheatley K, Djulbegovic B. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. <i>Am J Hematol</i> . 2011;86(1):18-24.
6	Hicks 2011	Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, Imrie K;

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Hematology Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2008;34(5):442-52.
7	AHRQ 2005	Agency for Healthcare Research and Quality. Relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 4, thalidomide for multiple myeloma. AHRQ, 2005.
8	CCOHTA 2004	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Thalidomide for the treatment of multiple myeloma. CCOHTA, 2004.
9	Fayers 2011	Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, Bringhen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T; Nordic Myeloma Study Group; Italian Multiple Myeloma Network; Turkish Myeloma Study Group; Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; Intergroupe Francophone du Myelome; European Myeloma Network. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. <i>Blood.</i> 2011;118(5):1239-47.

12.9 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
wyszukiwanie MPT vs MP		
1	Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, Coy NN, Cook G, Russell NH, Rudin C, Roddie H, Drayson MT, Owen RG, Ross FM, Jackson GH, Child JA; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. <i>Blood.</i> 2012 Jan 5;119(1):7-15.	brak analizowanej interwencji (MPT)
2	Palumbo A, Bertola A, Musto P, Caravita T, Callea V, Nunzi M, Grasso M, Falco P, Cangialosi C, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma. <i>Cancer.</i> 2005 Oct 1;104(7):1428-33.	badanie nierandomizowane
3	Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, Szymonifka J, Hoering A, Petty N, Crowley J. Reiterative survival analyses of total therapy 2 for multiple myeloma elucidate follow-up time dependency of prognostic variables and treatment arms. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 Jun 20;28(18):3023-7.	brak analizowanej interwencji (MPT)
4	Spencer A, Roberts A, Kennedy N, Ravera C, Cremers S, Bilic S, Neeman T, Copeman M, Schran H, Lynch K. Renal safety of zoledronic acid with thalidomide in patients with myeloma: a pharmacokinetic and safety sub-study. <i>BMC Clin Pharmacol.</i> 2008 Mar 31;8:2.	brak analizowanej interwencji (MPT), populacja chorych po chemioterapii wysokodawkowej i transplantacji komórek macierzystych
5	Zangari M, Saghafifar F, Anaissie E, Badros A, Desikan R, Fassas A, Mehta P, Morris C, Toor A, Whitfield D, Siegel E, Barlogie B, Fink L, Tricot G. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation	brak analizowanej interwencji (MPT)

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. Blood Coagul Fibrinolysis. 2002 Apr;13(3):187-92.	
wyszukiwanie MPB vs MP		
6	Mateos MV, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, Paiva B, Montalbán MA, Oriol A, Martínez-López J, Teruel AI, Bengoechea E, Martín A, Díaz Mediavilla J, de Arriba F, Palomera L, Hernández JM, Sureda A, Bargay J, Peñalver FJ, Ribera JM, Martín-Mateos ML, Fernández M, García-Sanz R, Vidriales MB, Bladé J, Lahuerta JJ, San Miguel JF. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance. Blood. 2011 Oct 27;118(17):4547-53.	brak porównania MPB vs MP lub MPB vs MPT
7	Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, Garcia-Sanchez P, Lahuerta JJ, de la Rubia J, Terol MJ, Sureda A, Bargay J, Ribas P, Alegre A, de Arriba F, Oriol A, Carrera D, García-Laraña J, García-Sanz R, Bladé J, Prósper F, Mateo G, Esseltine DL, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. Haematologica. 2008 Apr;93(4):560-5.	badanie nierandomizowane
Badania wtórne		
wyszukiwanie MPT vs MP		
1	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
2	Zhu K, Liu Z G, Yang W, Jiang B C. Effectiveness and safety of thalidomide for treating multiple myeloma in china: a meta-analysis. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2009; 9(8): 899-903.	opracowanie dostępne w języku chińskim
wyszukiwanie MPT vs MP i MPB vs MP		
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.	populacja chorych z nawrotem choroby po udanym leczeniu indukcyjnym (min. II linia leczenia); opracowanie dostępne w języku szwedzkim
wyszukiwanie MPB vs MP		
4	National Horizon Scanning Centre. Bortezomib (Velcade) for multiple myeloma within a transplant setting Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Review. 2011.	brak cech przeglądu systematycznego, brak porównania z MPT, populacja chorych kwalifikujących się do przeszczepu
5	Green C, Bryant J, Takeda A, Cooper K, Clegg A, Smith A, Stephens M. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma patients. Health Technology Assessment 2009; 13(Suppl. 1 pt. 5):29-33.	populacja chorych w czasie nawrotu choroby (min. II linia leczenia), brak porównania z MPT

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
6	Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination (DECIT-CGATS). Parecer tecnico cientifico sobre o uso do bortezomibe no tratamento do mieloma multiplo refratario. [Rapid HTA on the use of Bortezomib in treating refractory multiple myeloma] Brasilia: Secretaria de Ciencia, Tecnologia e Insumos Estrategicos, Departamento de Ciencia e Tecnologia (DECIT-CGATS). 2009:162.	opracowanie dostępne w języku portugalskim
7	National Horizon Scanning Centre. Bortezomib (Velcade) for multiple myeloma - first line: horizon scanning technology briefing Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2007.	brak cech przeglądu systematycznego, brak porównania z MPT
8	Reece D, Imrie K, Smith C A, Stevens A, Hematology Disease Site Group. Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma: a clinical practice guideline. Current Oncology. 2006;13(5):160-172.	brak porównania z MPT
9	National Horizon Scanning Centre. Bortezomib (Velcade) for relapsed and refractory multiple myeloma - horizon scanning review Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2004:10.	brak porównania z MPT, populacja chorych z nawrotem choroby (min. II linia leczenia)
10	National Horizon Scanning Centre. Bortezomib for multiple myeloma - horizon scanning review. National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2003.	brak dostępu – usunięto ze strony internetowej
11	National Horizon Scanning Centre. Thalidomide for multiple myeloma - horizon scanning review. NHSC, 2002.	brak cech przeglądu systematycznego

12.10 Krytyczna ocena badań randomizowanych

W poniższej tabeli przedstawiono krytyczną ocenę 8 badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tabela 61. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

IFM 01/01					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	39 ośrodków we Francji i 5 ośrodków w Belgii	chorzy z nieleczonym MM w wieku >75 lat N=232* <u>Horyzont czasowy:</u> 12 6-tyg. cykli chemioterapii mediana czasu obserwacji: 47,5 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> • MPT, n=115 • MP, n=117 • M: 0,2 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg) • P: 2 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg) • T: 100 mg/d (codziennie przez 72 tyg.)^{^^^} 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • odpowiedź na leczenie • zdarzenia niepożądane (ZN) 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 3
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z nowo rozpoznany MM w wieku >75 lat • stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: II lub III (I pod warunkiem spełnienia kryteriów wysokiego ryzyka) 			<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z innym nowotworem w historii z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy • pierwotna lub związana z MM amyloidoza • stopień sprawności wg WHO ≥ 3 (jeśli nie był związany z MM) • znaczna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 50 mg/dl • klinicznie istotne zaburzenia serca lub wątroby • klinicznie istotna neuropatia obwodowa • zakrzepica żylna w ciągu ostatnich 6 miesięcy • zakażenie wirusem HIV lub wirusem wątroby typu B lub C 		
komentarz					
*oceniało 229 chorych: 113 chorych w grupie MPT i 116 chorych w grupie MP, ponieważ 3 chorych (2 w grupie MPT i 1 w grupie MP) przerwało badanie przed rozpoczęciem leczenia.					

IFM 99-06					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	73 ośrodki we Francji, Belgii i Szwajcarii	chorzy w wieku 65-75 lat z nieleczonym MM lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych N=321* <u>Horyzont czasowy:</u> 12 cykli chemioterapii (6 tyg.) mediana czasu obserwacji: 51,5 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> • MPT, n=125 • MP, n=196 • M: 0,25 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.) • P: 2 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.) • T: max. 400 mg/d (głównie 200 mg/d przez 2-4 tyg., potem 400 mg/d) 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • przeżycie po progresji choroby • odpowiedź na leczenie • zdarzenia niepożądane (ZN) 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku 65-75 lat z nieleczonym MM lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych • stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: II lub III (I pod warunkiem spełnienia kryteriów wysokiego ryzyka) • dopuszczono możliwość uprzedniego leczenia zmian miejscowych minimalnymi dawkami radioterapii w celu złagodzenia objawów 			<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z innym nowotworem w historii z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry lub raka szyjki macicy • pierwotna lub związana z MM amyloidoza • stopień sprawności wg WHO ≥ 3 (jeśli nie był związany z MM) • znaczna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 50 mg/dl • zaburzenia serca lub wątroby • neuropatia obwodowa • zakażenie wirusem HIV lub wirusem wątroby typu B lub C 		
komentarz					
*w populacji per protocol (potwierdzenie wyników dla I-rzędowego punktu końcowego – OS) oceniano 112 chorych w grupie MPT i 184 chorych w grupie MP, natomiast bezpieczeństwo oceniano w grupie 124 chorych w grupie MPT i 193 chorych w grupie MP.					



GIMEMA					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	54 ośrodki we Włoszech	chorzy z nieleczonym MM w wieku >65 lat lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych N=331* <u>Horyzont czasowy:</u> 6 4-tyg. cykli chemioterapii mediana czasu obserwacji: MPT: 38,4 miesiące MP: 37,7 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> MPT, n=167 MP, n=164 M: 4 mg/m²/d (dzień 1-7 co 4 tyg.) P: 40 mg/m²/d (dzień 1-7 co 4 tyg.) T: 100 mg/d (codziennie) 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) przeżycie całkowite (OS) czas do progresji choroby (TTP) przeżycie po progresji choroby zdarzenia niepożądane (ZN) 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z nieleczonym MM w wieku >65 lat lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: II lub III mieralne parametry choroby zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych kobiety w wieku rozrodczym tylko pod warunkiem negatywnego wyniku testu ciążowego 			<ul style="list-style-type: none"> inny nowotwór choroba psychiczna neuropatia obwodowa 2. stopnia *nieprawidłowa czynność serca, przewlekłe choroby dróg oddechowych i zaburzenia funkcji wątroby lub nerek nie były przyczyną wykluczenia z badania 		
komentarz					
*w pierwszej publikacji dotyczącej badania GIMEMA (Palumbo 2006) oceniono wyłącznie chorych, których obserwowano ≥6 miesięcy (129 chorych w grupie MPT i 126 chorych w grupie MP), w związku z czym wyniki opisane w tej publikacji wykluczono z niniejszego opracowania.					

HOVON 49					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	58 ośrodków w Holandii i Belgii	chorzy z nowo rozpoznany MM w wieku >65 lat N=344* <u>Horyzont czasowy:</u> 8 4 tyg. cykli chemioterapii mediana czasu obserwacji: 39 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> MPT, n=171 MP, n= 173 M: 0,25 mg/kg/d (przez 5 dni co 4 tyg.) P: 1 mg/kg/d (przez 5 dni co 4 tyg.) T: 200 mg/d (codziennie) 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) odpowiedź na leczenie jakość życia (QoL) zdarzenia niepożądane (ZN) 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z nowo rozpoznany MM w wieku >65 lat stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: IB, II, III stopień sprawności wg WHO: 0-3 mieralne parametry nowotworowe 			<ul style="list-style-type: none"> amyloidoza łańcuchów lekkich polineuropatia ciężkie dysfunkcje serca, płuc i wątroby niewydolność nerek uzależniona od dializy niekontrolowane infekcje zakażenie wirusem HIV inne nowotwory uprzednie stosowanie chemioterapii lub kortykosteroidów 		
komentarz					
*oceniało 333 chorych: 165 chorych w grupie MPT i 168 chorych w grupie MP, ponieważ 6 chorych w grupie MPT i 5 chorych w grupie MP wykluczono z badania przed podaniem pierwszej dawki leków.					



NMSG					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	48 ośrodków w Norwegii, Szwecji, Danii	chorzy z nieleczonym objawowym MM w wieku >65 lat lub niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych N=363* <u>Horyzont czasowy:</u> 6-tyg. cykle chemioterapii stosowano do osiągnięcia fazy plateau mediana czasu obserwacji: 42 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> MPT, n=184 MP, n=179 M: 0,25 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.) P: 100 mg/d (przez 4 dni co 6 tyg.) T: 400 mg/d (200 mg/d przez tydzień, potem 400 mg/d codziennie) 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) czas do progresji choroby (TTP) odpowiedź na leczenie jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) zdarzenia niepożądane (ZN) 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 3
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z nieleczonym objawowym MM w wieku >65 lat lub niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: I, II lub III stopień sprawności wg WHO: 0-4 			<ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku rozrodczym choroba psychiczna spodziewana średnia długość życia <3 miesięcy 		
komentarz					
*w analizie skuteczności oceniano 357 chorych: 182 chorych w grupie MPT i 175 chorych w grupie MP, ponieważ przed rozpoczęciem leczenia 2 chorych wycofało zgodę (1 w grupie MPT i 1 w grupie MP), 2 chorych utracono z obserwacji (1 w grupie MPT i 1 w grupie MP), 1 chory nie spełnił kryteriów włączenia (MP) i 1 został randomizowany dwukrotnie (MP); w analizie bezpieczeństwa oceniano 179 chorych w grupie MPT i 172 chorych w grupie MP, ponieważ 6 chorych (w obu grupach po 3) w ogóle nie otrzymało leczenia.					

Sacchi 2011					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy II z randomizacją	10 ośrodków we Włoszech	chorzy z nowo rozpoznany MM w wieku >65 lat lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych N=135* <u>Horyzont czasowy:</u> 6-12 cykli chemioterapii (4 tyg.) mediana czasu obserwacji: 30 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> • MPT, n=70 • MP, n=65 • M: 0,25 mg/kg/d (przez 4 dni co 28 dni przez max. 48 tyg.) • P: 60 mg/m²/d (przez 4 dni co 28 dni przez max. 48 tyg.) • T: 100 mg/d (codziennie przez max. 48 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie • zdarzenia niepożądane (ZN) • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z nowo rozpoznany MM w wieku >65 lat lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych • stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: II lub III • stopień sprawności ECOG: ≤3 			<ul style="list-style-type: none"> • amyloidoza pierwotna • polineuropatia • ciężkie zaburzenia wątroby, serca i płuc • zakażenie wirusem HIV • wirusowe zapalenie wątroby typu C lub obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBs-Ag) • niewydolność nerek uzależniona od dializy, inne nowotwory w historii 		
komentarz					
*oceniano 118 chorych: 64 w grupie MPT i 54 w grupie MP, ponieważ 12 chorych wycofało zgodę (5 w grupie MPT i 7 w grupie MP), 3 chorych było w złym stanie klinicznym (1 w grupie MPT i 2 w grupie MP) oraz 2 chorych z grupy MP utracono z obserwacji.					



TMSG					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	Turcja	chorzy w wieku >55 lat z nieleczonym MM niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych N=122* <u>Horyzont czasowy:</u> 8 cykli chemioterapii (6 tyg.) mediana czasu obserwacji: 23 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> MPT, n=60 MP, n=62 M: 9 mg/m²/d (przez 4 dni co 6 tyg.) P: 60 mg/m²/d (przez 4 dni co 6 tyg.) T: 100 mg/d (codziennie) 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie zdarzenia niepożądane (ZN) przeżycie wolne od choroby (DFS) przeżycie całkowite (OS) 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy >55 lat z nieleczonym MM niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych stopień sprawności ECOG: 0, 1 lub 2 kobiety w wieku rozrodczym tylko w przypadku potwierdzonego braku ciąży i gotowości do stosowania antykoncepcji zaburzenia czynności nerek i wątroby akceptowalne brak ciężkiej demencji, zdolność do samodzielnego przyjmowania leków w domu brak systemowych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, płuc, serca i układu nerwowego 			<ul style="list-style-type: none"> szpiczak mnogi bezobjawowy lub pojedyncza plasmacytoma kości lub plasmacytoma pozaszpiczakowa (brak potwierdzenia szpiczaka mnogiego) obecne uprzednio lub równocześnie nowotwory złośliwe z wyjątkiem chirurgicznego usunięcia raka podstawnokomórkowego skóry lub innych nowotworów in situ uprzednie leczenie MM z wyjątkiem miejscowej radioterapii w minimalnych dawkach w leczeniu bólu kostnego inne choroby wykluczające podawanie chemioterapii lub przestrzegania zaleceń lekarskich poważne choroby medyczne lub psychiczne uniemożliwiające wydanie świadomej zgody neuropatia obwodowa stopnia >2 wg NCI 		
komentarz					
*oceniano 115 chorych: 58 w grupie MPT i 57 w grupie MP, ponieważ 4 chorych zmarło przed podaniem 1 dawki leków, 1 chory wycofał zgodę, a 2 chorych postępowało niezgodnie z protokołem.					

VISTA					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	151 ośrodków w 22 krajach w Europie, Ameryce Północnej i Południowej oraz Azji	chorzy z nowo rozpoznany, nieleczonym, objawowym MM w wieku ≥ 65 lat lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych N=682* <u>Horyzont czasowy:</u> 9 6-tyg. cykli chemioterapii mediana czasu obserwacji: 36,7 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> • MPB, n=344 • MP, n=338 • M: 9 mg/m²/d (przez 4 dni co 6 tyg.) • P: 60 mg/m²/d (przez 4 dni co 6 tyg.) • B: 1,3 mg/m²/d (cykl 1-4: dzień 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (2xd); cykl 5-9: dzień 1, 8, 22, 29 (1xd)) 	<ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji choroby (TTP) • odpowiedź na leczenie • czas odpowiedzi na leczenie • czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie • częstość całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) • czas do kolejnej terapii • przeżycie całkowite (OS) • jakość życia 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z nowo rozpoznany, nieleczonym, objawowym MM w wieku ≥ 65 lat lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych • mierzalne parametry choroby 			<ul style="list-style-type: none"> • obecne lub uprzednie systemowe leczenie MM, w tym za pomocą steroidów (wyjątek: krótkotrwałe, do 4 dni, leczenie steroidami w nagłych przypadkach oraz stosowanie bisfosfonianów) • radioterapia, plazmafereza, duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją • reakcja alergiczna na bor lub mannitol w historii, neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny ≥ 2 stopnia • niekontrolowane lub ciężkie choroby układu krążenia, w tym zawał serca, niekontrolowana angina, choroby osierdzia, amyloidoza serca • inne nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem leczonego nieaktywnego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry oraz raka szyjki macicy • współistnienie innych poważnych chorób np. zakażenia ogólnoustrojowe, niekontrolowana cukrzyca • użycie badanych leków w ciągu 30 dni przed randomizacją 		
komentarz					
*oceniano 677 chorych: 340 w grupie MPB i 337 w grupie MP, ponieważ 4 chorych w grupie MPB (decyzja pacjenta – 3; inne – 1) i 1 chory w grupie MP (niewydolność nerek) nie otrzymało leczenia; odpowiedź na leczenie oceniono w grupie 337 chorych w grupie MPB i 331 chorych w grupie MP ze względu na brak możliwości zmierzenia parametrów choroby u 3 chorych w grupie MPB i 6 chorych w grupie MP.					

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 1999-2009 w Polsce.....	19
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talidomidu w leczeniu MM w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 14.05.2012 r.....	24
Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talidomidu w leczeniu MM w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Aswers</i>); dane na dzień 14.05.2012 r.....	25
Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talidomidu w leczeniu MM w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 14.05.2012 r.....	26
Tabela 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.....	41
Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane cd.....	45
Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.....	48
Tabela 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	49
Tabela 10. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.....	50
Tabela 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.....	55
Tabela 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.....	56
Tabela 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.....	57
Tabela 14. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.....	58
Tabela 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.....	59
Tabela 16. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.....	60
Tabela 17. Zestawienie punktów końcowych.....	61
Tabela 18. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).....	64
Tabela 19. Ocena skuteczności – zestawienie wyników: przeżycie.....	66
Tabela 20. Ocena skuteczności MPT vs MP – zestawienie wyników: zgony.....	67
Tabela 21. Ocena skuteczności MPT vs MP – zestawienie wyników: progresja choroby.....	68
Tabela 22. Ocena skuteczności MPT vs MP – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie.....	69
Tabela 23. Ocena skuteczności MPT vs MP – zestawienie wyników: przeżycie.....	72
Tabela 24. Wyniki metaanalizy MPT vs MP – przeżycie.....	74
Tabela 25. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - zgony.....	77
Tabela 26. Ocena skuteczności MPT vs MP – zestawienie wyników: czas do progresji choroby.....	82
Tabela 27. Wyniki metaanalizy MPT vs MP – czas do progresji choroby.....	84
Tabela 28. Wyniki metaanalizy MPT vs MP – odpowiedź na leczenie.....	89
Tabela 29. Ocena skuteczności MPB vs MP – zestawienie wyników: przeżycie.....	96
Tabela 30. Ocena skuteczności MPB vs MP – zestawienie wyników: progresja choroby.....	96
Tabela 31. Ocena skuteczności MPB vs MP – zestawienie wyników: odpowiedź na leczenie.....	96

Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności.....	101
Tabela 33. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: poszczególne ZN powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności.....	102
Tabela 34. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: zaburzenia hematologiczne 3 lub 4 stopnia toksyczności.....	103
Tabela 35. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: zaburzenia układu krążenia 3 lub 4 stopnia toksyczności.....	104
Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: zaburzenia neurologiczne i żołądkowo-jelitowe 3 lub 4 stopnia toksyczności.....	105
Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: infekcje 3 lub 4 stopnia toksyczności.....	106
Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: pozostałe niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia toksyczności.....	107
Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MP – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności.....	108
Tabela 40. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności.....	110
Tabela 41. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności.....	113
Tabela 42. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3 lub 4 stopnia toksyczności. ██████████.....	116
Tabela 43. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3 lub 4 stopnia toksyczności. ██████████.....	120
Tabela 44. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności.....	137
Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa MPB vs MP – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia toksyczności.....	143
Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa MPB vs MP – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia toksyczności.....	143
Tabela 47. Ocena skuteczności: MPT vs MP – zestawienie wyników. ██████████ ██████████.....	148
Tabela 48. Ocena skuteczności: MPT vs MP – zestawienie wyników. ██████████.....	149
Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP – zestawienie wyników. ██████████ ██████████.....	151
Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP – zestawienie wyników. ██████████.....	152
Tabela 51. Ocena skuteczności: MPT vs MPB – zestawienie wyników. ██████████ ██████████.....	155
Tabela 52. Ocena skuteczności: MPT vs MPB – zestawienie wyników. ██████████.....	156
Tabela 53. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MPB – zestawienie wyników. ██████████ ██████████.....	157
Tabela 54. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MPB – zestawienie wyników. ██████████.....	158
Tabela 55. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych ocenionych na podstawie ██████████ przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.....	178



Tabela 56. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bortezomibu w leczeniu MM w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 01.06.2012 r.....	182
Tabela 57. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bortezomibu w leczeniu MM w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Aswers</i>); dane na dzień 01.06.2012 r.	183
Tabela 58. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bortezomibu w leczeniu MM w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 01.06.2012 r.....	184
Tabela 59. Definicje ocenianych punktów końcowych.....	187
Tabela 60. Arkusz oceny badania wg Jadad.	189
Tabela 61. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	198

Spis rycin

Rysunek 1. Porównanie pośrednie MPT vs MPB.	33
Rysunek 2. MPT vs MP - przeżycie całkowite.....	36
Rysunek 3. MPT vs MP – przeżycie bez progresji choroby*.....	36
Rysunek 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa talidomidu w leczeniu MM włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM/PRISMA).....	38
Rysunek 5. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Przeżycie (HR).....	75
Rysunek 6. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Przeżycie (RR).....	75
Rysunek 7. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Przeżycie (RD).....	75
Rysunek 8. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Zgony (RR).....	78
Rysunek 9. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Zgony (RD).....	79
Rysunek 10. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Progresja choroby (HR).....	85
Rysunek 11. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Progresja choroby (RR).....	86
Rysunek 12. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Progresja choroby (RD).....	87
Rysunek 13. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Odpowiedź na leczenie (RR).....	90
Rysunek 14. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Odpowiedź na leczenie (RD).....	91
Rysunek 15. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Odpowiedź na leczenie cd. (RR).....	92
Rysunek 16. Ocena skuteczności: MPT vs MP. Odpowiedź na leczenie cd. (RD).....	93
Rysunek 17. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności (RR).....	111
Rysunek 18. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności (RD).....	112
Rysunek 19. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności (RR).....	113
Rysunek 20. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności (RD).....	114
Rysunek 21. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia hematologiczne 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR).....	122
Rysunek 22. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia hematologiczne 3 lub 4 stopnia toksyczności (RD).....	123
Rysunek 23. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia układu krążenia 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR).....	124
Rysunek 24. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia układu krążenia 3 lub 4 stopnia toksyczności (RD).....	125
Rysunek 25. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia układu krążenia 3 lub 4 stopnia toksyczności cd. (RR).....	126
Rysunek 26. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia układu krążenia 3 lub 4 stopnia toksyczności cd. (RD).....	127
Rysunek 27. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia neurologiczne 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR).....	128
Rysunek 28. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia neurologiczne 3 lub 4 stopnia toksyczności (RD).....	129



Rysunek 29. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR).....	130
Rysunek 30. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 lub 4 stopnia toksyczności (RD).....	131
Rysunek 31. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Infekcje 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR).....	132
Rysunek 32. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Infekcje 3 lub 4 stopnia toksyczności (RD).....	133
Rysunek 33. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Pozostałe ZN 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR).....	134
Rysunek 34. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Pozostałe zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia toksyczności (RD).....	135
Rysunek 35. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności (RR).....	138
Rysunek 36. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności (RD).....	139
Rysunek 37. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności cd. (RR).....	140
Rysunek 38. Ocena bezpieczeństwa: MPT vs MP. Zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności cd. (RD).....	141
Rysunek 39. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa bortezomibu w leczeniu MM włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM/PRISMA).....	186

Piśmiennictwo

- ¹ Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010.. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- ² Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.
- ³ Jurczynszyn A. Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego. Kraków 2011.
- ⁴ Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy i inne dyskracje plazmocytowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Zalecenia 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [07.05.2012].
- ⁵ Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res. 2011;183:25-35.
- ⁶ Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> [27.04.2012].
- ⁷ 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.
- ⁸ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ ██████████ Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza problemu decyzyjnego. ██████████ czerwiec 2012.
- ¹² EMA. <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 28.05.2012 r.]
- ¹³ FDA. <http://www.fda.gov/> [dostęp 28.05.2012 r.]
- ¹⁴ Komunikat URPL nr DDL/2011/02 z dnia 18.04.2011. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3011/original/Thalidomid_VTE_DDL_Final.pdf?1330003437 [dostęp 15.06.2012 r.]
- ¹⁵ URPL. Komunikat w sprawie zamieszczenia ostrzeżenia o teratogennym działaniu leku na opakowaniach zewnętrznych i w ulotkach dla pacjentów. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1133/original/komunikat_leki_p-wskazane_w_ci_y.pdf?1283424429 [15.06.12].
- ¹⁶ Chang HJ, Lee JH, Do YR, Bae SH, Lee JL, Nam SH, Yoon SS, Bang SM. A combination of melphalan, prednisone, and 50 mg thalidomide treatment in non-transplant-candidate patients with newly diagnosed multiple myeloma. Korean J Intern Med. 2011;26(4):403-9.

17 De La Rubia J, Sanz MA. Treatment of multiple myeloma in the elderly: realities and hopes. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(1):9-14.

18 Dimopoulos MA, Terpos E. Multiple myeloma. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii143-50.

19 Palumbo A, Mateos MV, Bringhen S, San Miguel JF. Practical management of adverse events in multiple myeloma: can therapy be attenuated in older patients? *Blood Rev*. 2011;25(4):181-91.

20 Gay F, Palumbo A. Management of older patients with multiple myeloma. *Blood Rev*. 2011;25(2):65-73.

21 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA228: Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. Lipiec 2011.

22 Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil [07.05.2012].

23 Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [07.05.2012].

24 L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. <http://www.inesss.qc.ca/> [07.05.2012].

25 NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment. <http://www.hta.ac.uk/> [07.05.2012].

26 Quality Improvement Scotland. <http://www.healthcareimprovementscotland.org/home.aspx> [07.05.2012].

27 Engelhardt M, Kleber M, Udi J, Wäsch R, Spencer A, Patriarca F, Knop S, Bruno B, Gramatzki M, Morabito F, Kropff M, Neri A, Sezer O, Hajek R, Bunjes D, Boccadoro M, Straka C, Cavo M, Polliack A, Einsele H, Palumbo A. Consensus statement from European experts on the diagnosis, management, and treatment of multiple myeloma: from standard therapy to novel approaches. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(8):1424-43.

28 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 1.2012.

29 Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, Yong K, Cook G, Feyler S, Davies F, Morgan G, Cavenagh J, Low E, Behrens J; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011 Jul;154(1):32-75.

30 Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Morgan G, Comenzo R, Sonneveld P, Kumar S, Hajek R, Giralt S, Bringhen S, Anderson KC, Richardson PG, Cavo M, Davies F, Bladé J, Einsele H, Dimopoulos MA, Spencer A, Dispenzieri A, Reiman T, Shimizu K, Lee JH, Attal M, Boccadoro M, Mateos M, Chen W, Ludwig H, Joshua D, Chim J, Hungria V, Turesson I, Durie BG, Lonial S; IMWG. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2009 Oct;23(10):1716-30.

31 Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.

³² National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA228: Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. Lipiec 2011.

³³ Atkins D, Best D, Briss PA i wsp.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;19(328):1490.

³⁴ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.