





**Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub talidomidem i deksametazonem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych**





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8/305  
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....</b>	<b>10</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW.....</b>	<b>11</b>
<b>3. STRESZCZENIE .....</b>	<b>15</b>
<b>4. METODYKA .....</b>	<b>24</b>
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej .....	24
4.2. Pytanie kliniczne i kryteria selekcji .....	26
4.3. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	30
4.4. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	32
4.5. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	34
4.6. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	35
4.7. Ocena jakości danych .....	35
4.7.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	35
4.7.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	36
4.8. Analiza ilościowa .....	37
4.8.1. Parametry efektywności klinicznej .....	37
4.8.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	37
4.8.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. <i>time-to-event</i> ).....	38
4.9. Metaanaliza statystyczna .....	39
4.9.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	39
4.9.2. Analiza heterogeniczności .....	39
4.9.3. Wybór modelu oceny efektu .....	40
4.9.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich .....	40
4.10. Porównanie pośrednie .....	41
<b>5. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE .....</b>	<b>43</b>
<b>6. WYNIK WYSZUKIWANIA ORAZ PODEJŚCIE ZASTOSOWANE W ANALIZIE GŁÓWNEJ .....</b>	<b>56</b>
<b>7. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: BORTEZOMIB PODAWANY ŁĄCZNIE Z DEKSAMETAZONEM (SCHEMAT VD) W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM VAD (WINKRYSTYNA/ DOKSORUBICYNA/ DEKSAMETAZON) .....</b>	<b>64</b>
7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	64
7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	66
7.3. Opis interwencji .....	70
7.4. Skuteczność kliniczna.....	71
7.4.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).....	73
7.4.1.1. Wskaźnik 1-roczy oraz 2- i 3-letni przeżycia wolnego od progresji choroby74	
7.4.2. Czas przeżycia całkowitego (OS).....	75

7.4.2.1. Wskaźnik 6-miesięczny, 1-letni oraz 2- i 3-letni przeżycia całkowitego	76
7.4.3. Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)	77
7.4.4. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)	77
7.4.5. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	79
7.4.6. Wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie/prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR/nCR)	79
7.4.7. Wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie/prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie/bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (CR/nCR/VGPR)	80
7.4.8. Prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR)	81
7.4.9. Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	82
7.4.10. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	83
7.4.11. Dodatkowa ocena odpowiedzi na leczenie dla grup VD (A1+A2) vs. VAD (B1+B2)	84
7.5. Profil bezpieczeństwa	87
7.5.1. Zgony	87
7.5.2. Rezygnacje z leczenia (ang. <i>treatment discontinuations</i> )	89
7.5.2.1. Po leczeniu indukcyjnym	89
7.5.2.2. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)	90
7.5.3. Zdarzenia niepożądane TEAE wg MedDRA	91
7.5.3.1. Po leczeniu indukcyjnym	92
7.5.3.2. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)	94
7.5.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane TEAE wg MedDRA	95
7.5.4.1. Po leczeniu indukcyjnym	95
7.5.4.2. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)	97
7.5.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	99
7.5.5.1. Po leczeniu indukcyjnym	99
7.5.5.2. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)	100
7.5.6. Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia	101
8. WYNIK ANALIZY GŁÓWNEJ: BORTEZOMIB PODAWNAY ŁĄCZNIE Z TALIDOMIDEM I DEKSAMETAZONEM (VTD) W PORÓWNIANIU ZE SCHEMATEM TD (TALIDOMID/DEKSAMETAZON)	103
8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	103
8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	105
8.3. Opis interwencji	108
8.4. Skuteczność kliniczna	109
8.4.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	112
8.4.1.1. Wskaźnik 1-letni oraz 2- i 3-letni przeżycia wolnego od progresji choroby	113
8.4.2. Czas przeżycia całkowitego (OS)	113
8.4.2.1. Wskaźnik 6-miesięczny, 1-letni oraz 2- i 3-letni przeżycia całkowitego	114
8.4.3. Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)	115



8.4.3.1. Wskaźnik 1-roczy oraz 2- i 3-letni czasu do wystąpienia progresji choroby	116
8.4.4. Czas trwania neutropenii (DN)	116
8.4.5. Czas trwania trombocytopenii (DT)	117
8.4.6. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)	117
8.4.7. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	118
8.4.8. Prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR)	120
8.4.9. Wskaźnik całkowitej i prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR/nCR)	121
8.4.10. Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR)	122
8.4.11. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	123
8.4.12. Minimalna odpowiedź na leczenie (MR)	123
8.4.13. Brak zmian (ang. <i>no change</i> )	124
8.4.14. Stabilizacja choroby (SD)	124
8.4.15. Progresja choroby (PD)	125
8.5. Profil bezpieczeństwa	126
8.5.1. Zgony	126
8.5.1.1. Podczas leczenia indukcyjnego	127
8.5.1.2. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)	128
8.5.2. Rezygnacje z leczenia (ang. <i>treatment discontinuations</i> )	128
8.5.2.1. Po leczeniu indukcyjnym	128
8.5.2.1. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)	130
8.5.3. Zdarzenia niepożądane TEAE	131
8.5.4. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem według MedDRA	133
8.5.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane według MedDRA	135
8.5.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem według MedDRA	136
8.5.1. Zdarzenia niepożądane według MedDRA	136
8.5.2. Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia	137
8.5.3. Zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania	138
8.5.3.1. Po leczeniu indukcyjnym	138
8.5.3.2. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)	139
8.5.4. Półpasiec	140
9. WYNIK ANALIZY GŁÓWNEJ: CYKLOFOSFAMID PODAWANY Z TALIDOMIDEM I DEKSAMETAZONEM (SCHEMAT CTD) W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM CVAD (CYKLOFOSFAMID + WINKRYSTYNA+ DOKSORUBICYNNA+ DEKSAMETAZON)	141
9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	141
9.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	143
9.3. Opis interwencji	144
9.4. Skuteczność kliniczna	145
9.4.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	146
9.4.2. Czas przeżycia całkowitego (OS)	147

9.4.3.	Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) .....	148
9.4.4.	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) .....	149
9.4.5.	Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR).....	150
9.4.6.	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) .....	151
9.4.7.	Minimalna odpowiedź na leczenie (MR) .....	152
9.4.8.	Brak zmian (ang. <i>no change</i> ) .....	153
9.4.9.	Progresja choroby .....	154
9.5.	Profil bezpieczeństwa.....	154
9.5.1.	Wczesny zgon (ang. <i>early death</i> ).....	155
9.5.2.	Wskaźnik wczesnej śmiertelności (ang. <i>early-mortality rate</i> ) .....	156
9.5.3.	Zgony ogółem .....	156
9.5.4.	Zdarzenia niepożądane w 3 lub wyższym stopniu nasilenia.....	157
9.5.5.	Niewydolność lub uszkodzenie nerek.....	159
9.5.6.	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe .....	160
9.5.7.	Wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej .....	160
10.	WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: ZESTAWIENIE DANYCH Z ZAKRESU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATÓW VD, VTD ORAZ CTD.....	161
10.1.	Heterogeniczność metodologiczna .....	162
10.2.	Heterogeniczność kliniczna.....	164
10.3.	Skuteczność kliniczna .....	166
10.3.1.	Po leczeniu indukcyjnym .....	166
10.3.1.	Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT) .....	171
10.4.	Profil bezpieczeństwa .....	175
10.5.	Podsumowanie .....	180
11.	DODATKOWE DANE Z ZAKRESU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (VTD VS TD).....	181
11.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	183
11.2.	Opis interwencji.....	186
11.3.	Skuteczność kliniczna .....	187
11.3.1.	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).....	187
11.3.1.1.	Wskaźnik 3-letniego PFS.....	187
11.3.2.	Wskaźnik 3-letniego przeżycia całkowitego (OS) .....	188
11.3.3.	Czas do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby .....	188
11.3.4.	Czas do wystąpienia CR lub nCR .....	189
11.3.5.	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) .....	189
11.3.6.	Wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie/prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR/nCR) .....	191
11.3.7.	Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie lub lepsza ( $\geq$ VGPR).....	192
11.3.8.	Częściowa odpowiedź na leczenie lub lepsza ( $\geq$ PR) .....	193
11.3.9.	Minimalna odpowiedź lub stabilizacja choroby (MR lub SD) .....	195
11.3.10.	Progresja choroby (PD).....	196
11.3.11.	Progresja lub zgon w czasie badania .....	197

<b>11.4. Profil bezpieczeństwa</b> .....	<b>197</b>
11.4.1. Rezygnacja z leczenia w czasie lub po terapii indukcyjnej .....	198
11.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	199
11.4.2. Neuropatia obwodowa w 2. stopniu nasilenia wg NCI-CTCAE .....	200
11.4.3. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane.....	200
11.4.4. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia wg NCI-CTCAE .....	201
<b>12. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA</b> .....	<b>203</b>
12.1. Cel .....	203
12.2. Zakres analizy.....	203
12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Velcade® [3] .....	204
12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA .....	213
12.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL.....	213
12.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA.....	214
12.7. PSUR (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> ) [7] .....	215
12.8. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	221
12.8.1. Analiza profilu bezpieczeństwa dla bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (VD) .....	224
12.8.2. Analiza profilu bezpieczeństwa dla bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem (VTD) .....	230
12.8.3. <i>Chen 2011</i> [24].....	236
12.8.3.1. Profil bezpieczeństwa .....	238
<b>13. PODSUMOWANIE WYNIKÓW (VD, VTD)</b> .....	<b>240</b>
13.1. Wnioski z analizy głównej.....	261
13.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa .....	263
<b>14. OGRANICZENIA</b> .....	<b>265</b>
14.1. Ograniczenia wyników.....	267
<b>15. DYSKUSJA</b> .....	<b>270</b>
15.1. Wyszukiwanie.....	270
15.2. Wybór komparatora .....	272
15.3. Wiarygodność zewnętrzna (odniesienie) .....	274
15.4. Wiarygodność wewnętrzna.....	276
15.5. Dyskusja z przeglądami .....	277
15.6. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej .....	277
<b>16. ZAŁĄCZNIKI</b> .....	<b>279</b>
16.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	279
16.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....	281
16.3. Diagram wyszukiwania publikacji.....	293
16.4. Opis arkusza Jadad .....	294
16.4.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad.....	294



<b>16.5.</b>	<b>Formularze ekstrakcji danych .....</b>	<b>298</b>
<b>16.6.</b>	<b>Kwestionariusze zastosowanych w przeglądzie skal .....</b>	<b>304</b>
16.6.1.	Skala sprawności ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ) .....	304
16.6.2.	Kryteria odpowiedzi na leczenie zgodnie z zaleceniami RECIST.....	304
<b>16.7.</b>	<b>Opis badania ankietowego .....</b>	<b>305</b>
<b>17.</b>	<b>PIŚMIENICTWO .....</b>	<b>308</b>
17.1.	Metodyka .....	308
17.2.	Opublikowane przeglądy systematyczne .....	308
17.3.	Badania włączone do analizy głównej.....	309
17.4.	Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej (VTD vs TD) ....	310
17.5.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	310
17.6.	Ograniczenia i dyskusja .....	312
17.7.	Badania wyłączone z analizy głównej .....	313
<b>18.</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>321</b>
<b>19.</b>	<b>SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>328</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU

### HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>✓ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>✓ Selekcja badań do analizy</li> <li>✓ Metodyka</li> <li>✓ Analiza statystyczna</li> <li>✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>✓ Podsumowanie</li> <li>✓ Ocena siły dowodów według GRADE</li> <li>✓ Wnioski i streszczenie</li> <li>✓ Dyskusja i ograniczenia</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>✓ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>✓ Selekcja badań do analizy</li> <li>✓ Metodyka</li> <li>✓ Analiza statystyczna</li> <li>✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>✓ Podsumowanie</li> <li>✓ Ocena siły dowodów według GRADE</li> <li>✓ Wnioski i streszczenie</li> <li>✓ Dyskusja i ograniczenia</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nadzór merytoryczny</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nadzór merytoryczny</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>

Data zakończenia analizy: grudzień 2013 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>AES</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>ANC</b>	Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	Analiza problem decyzyjnego
<b>ASCO</b>	<i>The American Society Of Clinical Oncology</i>
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>auto-SCT</b>	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>autologic stem cell transplantation</i> )
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i> )
<b>białko M</b>	Białko monoklonalne
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CCDS</b>	<i>Company Core Data Sheet</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> )
<b>CrCl</b>	Klirens kreatyniny (ang. <i>creatinine clearance</i> )
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>CT</b>	Tomografia komputerowa (ang. <i>computer tomography</i> )
<b>CTD</b>	Cyklofosfamid/talidomid/deksametazon
<b>CVAD</b>	Cyklofosfamid/winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon
<b>DARE</b>	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
<b>DCEP</b>	Deksametazon/cyklofosfamid/etopozyd/cisplatyna
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i> )
<b>EBM</b>	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i> )
<b>EBMT</b>	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ECOG</b>	Skala sprawności ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EED</b>	<i>Economic Evaluation Database</i>

<b>EKG</b>	Elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>The European Medicines Agency</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>EORTC QLQ-C30</b>	Kwestionariusz oceniający jakość życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceniający jakości życia (ang. <i>Euro QoL 5D</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>GIMEMA MMY-3006</b>	Akronim badania klinicznego <i>Cavo 2010</i> porównującego bezpośrednio VTD vs. TD w przedmiotowym wskazaniu
<b>HA</b>	Organ regulujący (ang. <i>health authority</i> )
<b>HCP</b>	Specjaliści służby zdrowia (ang. <i>healthcare professionals</i> )
<b>HDT</b>	Wysokodawkowana chemioterapia (ang. <i>high-dose therapy</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>IFM 2005-01</b>	Akronim badania klinicznego (publikacje: <i>Harousseau 2010, Moreau 2011</i> ) porównującego bezpośrednio VD vs. VAD w w przedmiotowym wskazaniu
<b>IgA</b>	Immunoglobulina A
<b>IgE</b>	Immunoglobulina E
<b>IgG</b>	Immunoglobulina G
<b>ISS</b>	Międzynarodowy System Klasyfikacji ISS dla szpiczaka mnogiego (ang. <i>International Staging System</i> )
<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>i.v.</b>	Wstrzyknięcie dożylnie (ang. <i>intra vene/intravenosus</i> )
<b>JADAD</b>	Skala oceny wiarygodności badań klinicznych
<b>LVEF</b>	Fracja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left-ventricular ejection fraction</i> )
<b>MAH</b>	<i>Marketing Authorisation Holder</i>
<b>msc.</b>	Miesiąc
<b>MD</b>	Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MedDRA</b>	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
<b>MGUS</b>	Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i> )
<b>MM</b>	Szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> )
<b>MP</b>	Nelfalan/prednizon
<b>MPT</b>	Nelfalan/prednizon/talidomid



<b>MR</b>	Minimalna odpowiedź na leczenie (ang. <i>minimal response</i> )
<b>MRC Myeloma IX</b>	Akronim badania klinicznego <i>Morgan 2012</i> porównującego bezpośrednio CTD vs. CVAD w przedmiotowym wskazaniu
<b>MTC</b>	Metaanaliza sieciowa (ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
<b>N</b>	Liczba pacjentów w grupie
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NA</b>	Nie osiągalne (ang. <i>not available</i> )
<b>NCI-CTCAE</b>	<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>NCCHTA</b>	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
<b>NE</b>	Niemożliwy do oceny (ang. <i>not evaluable</i> )
<b>non-RCT</b>	Nierandomizowane badanie kliniczne (ang. <i>non-randomized clinical trial</i> )
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NM</b>	Szpiczak niewydzielający (ang. <i>nonsecretory myeloma</i> )
<b>NR</b>	Nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>ORR</b>	Całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności
<b>PAD</b>	Bortezomib/deksametazon/doksorubicyna
<b>PD</b>	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>progression-free survival</i> )
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PICOS (T)</b>	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki zdrowotne, typ badania, okres obserwacji
<b>pkt.</b>	Punkty
<b>PL</b>	Placebo
<b>PPA</b>	<i>Per-protocol</i>
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )
<b>PSUR</b>	Okresowy Raport dot. Bezpieczeństwa (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>pts</b>	Pacjenci

<b>PETHEMA GEM</b>	Akronim badania klinicznego <i>Rosiñol 2012</i> porównującego bezpośrednio VTD vs. TD vs. VBMCP-VBAD/B w przedmiotowym wskazaniu
<b>p.o.</b>	Podawanie leku drogą doustną (łac. <i>per os</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby (ang. <i>progresion disease</i> )
<b>RB</b>	Korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>r.ż.</b>	Rok życia
<b>QUOROM</b>	Diagram wyszukiwania publikacji
<b>SBU</b>	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
<b>s.c.</b>	Podskórnice
<b>SAS</b>	Populacja bezpieczeństwa (ang. <i>safety analysis set</i> )
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> )
<b>TEAE</b>	Działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> )
<b>TEADR</b>	TEAE związane z zastosowanym leczeniem
<b>TTP</b>	Czas do wystąpienia progresji choroby (ang. <i>time to progression</i> )
<b>ULN</b>	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i> )
<b>USG</b>	Obrazowanie ultrasonograficzne
<b>V</b>	Bortezomib (produkt leczniczy Velcade®)
<b>VAD</b>	Winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon
<b>VBMCP</b>	Winkrystyna/karmustyna/melfalan/cyklofosfamid/prednizon
<b>VBAD/B</b>	Winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon/bortezomib
<b>VD</b>	Bortezomib/deksametazon
<b>VGPR</b>	Bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. <i>very good partial response</i> )
<b>vs.</b>	Versus
<b>wg</b>	Według
<b>VTD</b>	Bortezomib/talidomid/deksametazon
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )
<b>ww.</b>	Wyżej wymienione

### 3. STRESZCZENIE

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing two columns of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>1</sup> Jurczynszyn A., Skotnicki A.B., Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego. *Współczesna Onkologia* (2007) vol. 11; 4 (186-194).

<sup>2</sup> Attal M, Harousseau JL, Stoppa A, et al. The Intergroupe Francais du Myelome, A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7.

<sup>3</sup> Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875-83.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 4. METODYKA

### 4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania” <sup>4</sup>) [7]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą przeglądu systematycznego badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, z uwzględnieniem treści aktualnego Okresowego Raportu dot. Bezpieczeństwa (PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*) produktu leczniczego.

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

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P – z ang. *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I – z ang. *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);

---

<sup>4</sup> Zawarte w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696) oraz w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388)



- (C - z ang. *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
- (O - z ang. *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
- (S - z ang. *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

- sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
- konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.

5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.

6. Analiza jakościowa:

- narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;

- wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);

8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].

9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>5</sup> Projekt Programu lekowego: LECZENIE SZPICZAKA PLAZMATYCZNOKOMÓRKOWEGO (PLAZMOCYTOWEGO) (ICD-10 C 90). Materiały udostępnione przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

<sup>6</sup> Produkt leczniczy Velcade® proszek o mocy 1 mg jest przeznaczony wyłącznie do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych. Produkt leczniczy Velcade® proszek o mocy 3,5 mg jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.

<sup>7</sup> Charakterystyka produktu leczniczego Velcade®

<sup>8</sup> Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego na rok 2012. Acta Haematologica Polonica 43 (1): 7-47.

<sup>9</sup> VAD: winkrystyna podawana dożylnie w dawce 0,5 mg (wlew ciągły 24-godzinny lub wlew 15-30 min.) w dniach 1. – 4.; doksorubicyna dożylnie w dawce 9 mg/m<sup>2</sup> (wlew ciągły 24-godzinny lub wlew 15-30 min.) w dniach 1. – 4.; deksametazon podawany doustnie (p.o.) w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1. – 4., 9. – 12., 17. – 20;

<sup>10</sup> TD: talidomid podawany doustnie (p.o.) w dawce 100–200 mg/d w dniach 1-21 (*à la longue*); deksametazon podawany doustnie (p.o.) w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1. – 4., 9. – 12., 17. – 20;

*Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych*

---

<sup>11</sup> w pełnej wersji tekstowej i/lub w postaci protokołu/raportu (tzw. *Clinical Study Report*) do badania

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 4.3. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie



wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano bortezomib podawany w schematach VD (bortezomib/deksametazon) oraz VTD (bortezomib/talidomid/deksametazon) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
  - CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
    - DARE (ang. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
    - NHS EED (ang. *NHS Economic Evaluation Database*);
    - Health Technology Assessment (HTA) Database*;
  - NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*).

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

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (ang. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*).

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: *Medline* (przez PubMed) oraz *EMBASE*.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach *Medline* (przez PubMed), *EMBASE* oraz *Cochrane* zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 02-09-2013 r. a 03-09-2013 r. (data ostatniego wyszukiwania w bazach CRD, PubMed oraz Cochrane Library) oraz 11-09-2013 r. (data ostatniego wyszukiwania w bazie EMBASE). W przeprowadzonych

wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „present”).

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

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych. Poprzez konsultacje z ekspertem klinicznym próbowano zidentyfikować dodatkowe badania, które nie zostały opublikowane.

Aktualna selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (J.J., N.W.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W razie wystąpienia niezgodności rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem osoby trzeciej (M.B.).

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO, w zakresie populacji docelowej i porównywanych interwencji. Kryteria włączenia przeglądów systematycznych analizowanych docelowo w rozdziale 5 powinny być zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o schemat PICO.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (Zeng 2013, Barosi 2012, Messori 2011, NHSC 2011, Nooka 2013, Wang 2012a, Wang 2012b). Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 5 „Opublikowane przeglądy systematyczne”.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.5. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań klinicznych nieopublikowanych bądź jeszcze trwających, przeszukano rejestr badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Strategię wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych w dniu 03-09-2013 r. Wyszukiwania dokonano w oparciu o słowa kluczowe: „bortezomib” AND „multiple myeloma”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 358 badania. Następnie zdecydowano się na zawężenie strategii wyszukiwania zgodnie z interwencją ocenianą w powyższym raporcie, gdzie bortezomib podawany jest w skojarzeniu z deksametazonem lub

deksametazonem oraz talidomidem. Ostateczne wyszukiwanie oparto na słowach kluczowych: ("bortezomib" AND "dexamethasone" AND "multiple myeloma") OR ("bortezomib" AND "dexamethasone" AND "thalidomide" AND "multiple myeloma").

W wyniku wyszukiwania (data ostatniego wyszukiwania: 03 września 2013 r.) odnaleziono łącznie 187 badań, z czego: 45 zakończonych prób klinicznych (ang. *completed*), 42 aktywne eksperymenty z ukończoną fazą rekrutacji (ang. *active, not recruiting*), 75 badań będących na etapie rekrutacji pacjentów (ang. *recruiting*) oraz 12 przerwanych przedwcześnie prób klinicznych (ang. *terminated*), 5 badań z nierozpoczętą fazą rekrutacji (ang. *not yet recruiting*), 6 wycofanych (ang. *withdrawn*), 1 o statusie nieznanym (ang. *unknown*), 1 nie dostępna (ang. *no longer available*).

W wyniku przeszukiwania bazy rejestrów klinicznych nie odnaleziono dodatkowych nieopublikowanych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy głównej.

#### **4.6. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych**

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

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy.

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

#### **4.7. Ocena jakości danych**

##### **4.7.1. Wiarygodność wewnętrzna**

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników

mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

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

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad [6].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania: (1) przeprowadzenia i poprawności randomizacji; (2) zastosowania i poprawności zaślepienia; (3) kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania. Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [5].

#### **4.7.2. Wiarygodność zewnętrzna**

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

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);



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

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych oraz w okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa (PSUR).

## 4.8. Analiza ilościowa

### 4.8.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

### 4.8.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – ang. *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – ang. *relative benefit*) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR/RB) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku

końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

W związku z tym, dla punktów końcowych z zakresu efektywności klinicznej (skuteczność, bezpieczeństwo), w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji, wyniki wyrażono również w postaci parametru NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number need to harm*).

#### **4.8.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. *time-to-event*)**

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time-to-event*) podano wartość hazardu względnego (HR – ang. *hazard ratio*). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test *logrank*) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR) jest preferowaną miarą porównawczą skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

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

Dodatkowo wyniki przedstawiono w postaci mediany „czasu do wystąpienia” analizowanego punktu końcowego.

## 4.9. Metaanaliza statystyczna

### 4.9.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (ang. *fixed effect*) lub model efektów losowych (ang. *random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

### 4.9.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz  $I^2$  [2, 8]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych

badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości  $p < 0,1$ . Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

#### 4.9.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [2, 9].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

#### 4.9.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.



Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił  $\leq 1\%$ , przy względnie małym efekcie interwencji, tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ , to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

#### 4.10. Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator planowano wykorzystać uogólnioną metodę Buchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009 [10].

Aby przeprowadzić analizę pośrednią należy wykonać analizę statystyczną efektu dla dwóch porównań bezpośrednich ocenianych leków A i C w odniesieniu do wspólnego komparatora B. W celu obliczenia wartości oczekiwanej rozkładu  $OR_{AC}$  porównania pośredniego obliczono iloraz wartości oczekiwanych  $OR_{AB}$  przez  $OR_{CB}$ . Przedział ufności dla  $OR_{AC}$  obliczono przy użyciu podstawowych wzorów w oparciu o założenie, że logarytmy naturalne z  $OR_{AB}$  oraz  $OR_{CB}$  mają rozkłady normalne [11]. W celu obliczenia wartości oczekiwanej rozkładu  $HR_{AC}$  porównania pośredniego obliczono hazard względny wartości oczekiwanych  $HR_{AB}$  przez  $HR_{CB}$ . Przedział ufności

dla  $HR_{AC}$  obliczono przy użyciu podstawowych wzorów w oparciu o założenie, że logarytmy naturalne z  $HR_{AB}$  oraz  $HR_{CB}$  mają rozkłady normalne [11].

Natomiast w celu obliczenia wartości oczekiwanej  $WMD_{AC}$  porównania pośredniego obliczono różnicę zmetaanalizowanych wartości oczekiwanych rozkładów  $WMD$  dla interwencji A vs B i C vs B oraz sumę wariancji tych rozkładów (zakładamy, że są to rozkłady normalne) w celu obliczenia przedziałów ufności. Ze względu na poprawkę stosowaną przez program statystyczny przy obliczaniu przedziałów ufności dla pojedynczego badania w porównaniu pośrednim uwzględniano wartość przedziału ufności obliczoną bez poprawki [11].



## 5. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);*
- *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniach 03-11 września 2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „*present*”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 7 publikacji spełniających formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym, w których oceniano efektywność kliniczną dla bortezomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem, lub talidomidem i deksametazonem w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych (nie analizowano przeglądów systematycznych niezgodnych z predefiniowanymi kryteriami niniejszego przeglądu wg PICOS).

Poniżej 7 odnalezionych badań wtórnych - przeglądów systematycznych (artykuły posegregowanych ze względu na rok publikacji):

1. **Zeng 2013:** Zeng Z, Lin J, Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Hematology* 2013; 92(7): 935-943 [1];
2. **Barosi 2012:** Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, Tosi P, Palumbo A, Cavo M, Tura S. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2012 Jun;91(6):875-88 [2];

- 3. Messori 2011:** Messori A, Maratea D, Nozzoli C, Bosi A. The role of bortezomib, thalidomide and lenalidomide in the management of multiple myeloma: an overview of clinical and economic information. *Pharmacoeconomics*. 2011 Apr; 29(4): 269-85 [3];
- 4. NHSC 2011:** National Horizon Scanning Centre. Bortezomib (Velcade) for multiple myeloma within a transplant setting Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). *Horizon Scanning Review*. 2011 [4];
- 5. Nooka 2013:** Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, Gleason C, Boise LH, Lonial S. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: A meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*. 2013 Sep 4. [Epub ahead of print] [5];
- 6. Wang 2012a:** Wang A, Duan Q, Liu X, Ding K, Han Y, Zhu W, Cai X, Wu J, Sun Z. (Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs. (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol*. 2012 Nov;91(11):1779-84 [6];
- 7. Wang 2012b:** Wang L, Ran X, Wang B, Sheng Z, Liu L. Novel agents-based regimens as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hematol Oncol*. 2012 Jun; 30(2):57-61 [7].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski											
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>											
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1294 767 1563 798">Badanie</th> <th data-bbox="1563 767 2031 798">Porównywane schematy indukcyjne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1294 798 1563 826"> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div> </td> <td data-bbox="1563 798 2031 826"> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1294 826 1563 855"> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div> </td> <td data-bbox="1563 826 2031 855"> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1294 855 1563 884"> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div> </td> <td data-bbox="1563 855 2031 884"> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1294 884 1563 912"> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div> </td> <td data-bbox="1563 884 2031 912"> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div> </td> </tr> </tbody> </table>		Badanie	Porównywane schematy indukcyjne	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
			Badanie	Porównywane schematy indukcyjne										
			<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>										
			<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>										
			<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>										
			<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>										
			<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>											
			<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>											
			<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>											
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>														



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>
<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych



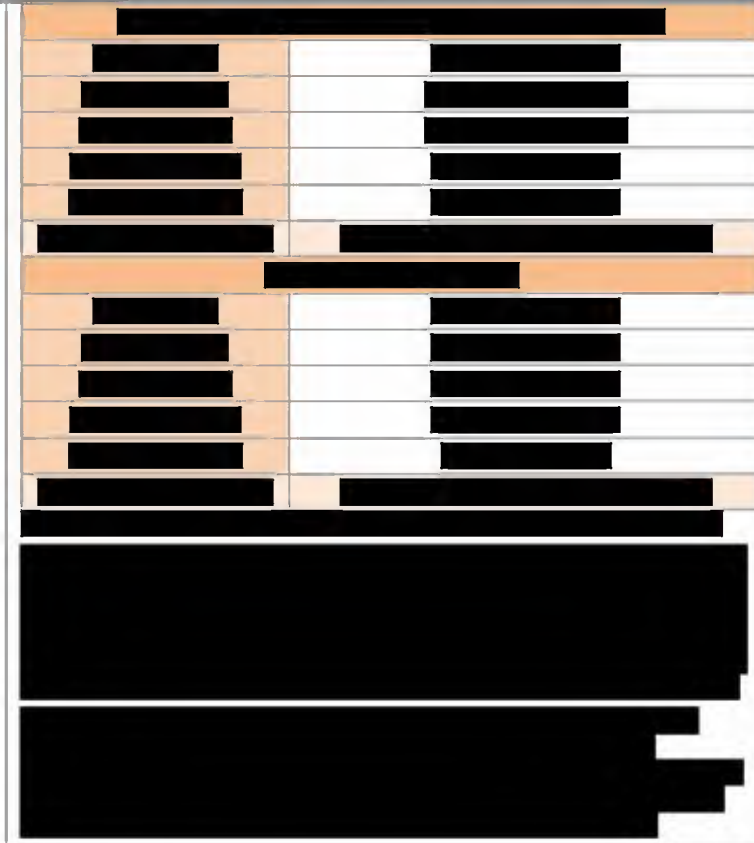

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																	
<p>[Redacted text in the 'Kryteria selekcji' column]</p>																																																				
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1294 371 1568 406">Badania</th> <th data-bbox="1568 371 2033 406">HR/OR (95% CI) lub p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </tbody> </table>		Badania	HR/OR (95% CI) lub p	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			Badania	HR/OR (95% CI) lub p																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
			[Redacted]	[Redacted]																																																
[Redacted]	[Redacted]																																																			

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski	
<div style="background-color: #f4a460; width: 100%; height: 100%;"></div>			[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]
<div style="background-color: #f4a460; width: 100%; height: 100%; display: flex; flex-direction: column; justify-content: space-around;"> <div>[Redacted]</div> <div>[Redacted]</div> <div>[Redacted]</div> <div>[Redacted]</div> </div>	<div style="background-color: #f4a460; width: 100%; height: 100%; display: flex; flex-direction: column; justify-content: space-around;"> <div>[Redacted]</div> <div>[Redacted]</div> <div>[Redacted]</div> <div>[Redacted]</div> </div>	<div style="background-color: #f4a460; width: 100%; height: 100%; display: flex; flex-direction: column; justify-content: space-around;"> <div>[Redacted]</div> <div>[Redacted]</div> <div>[Redacted]</div> <div>[Redacted]</div> </div>	<div style="background-color: #f4a460; width: 100%; height: 100%; display: flex; flex-direction: column; justify-content: space-around;"> <div>[Redacted]</div> <div>[Redacted]</div> <div>[Redacted]</div> </div>	
			<b>Badanie</b>	<b>Porównywane schematy indukcyjne</b>
			[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski	

Badania	RR/OR (95% CI)

<b>Badanie</b>	<b>Metodyka</b>	<b>Kryteria selekcji</b>	<b>Wyniki i wnioski</b>			
						
						





Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski

Należy podkreślić, iż w ramach zastosowanego wyszukiwania odnaleziono również dwa abstrakty konferencyjne klasyfikujące się do badań wtórnych, które w momencie pojawienia się publikacji pełnotekstowych mogą uzyskać status przeglądu systematycznego (aktualnie wyłączone z przeglądu IA):

1. **Case 2011 (abstrakt 5120):** *Emily Christine Case, Shenhong Wu, John F. Gerecitano, Mario E. Lacouture; Risk of skin rash with the proteasome inhibitor bortezomib: A systematic review and meta-analysis. Blood (ASH Abstracts) 2011 118: abstract 5120;*
2. **Case 2011 (abstrakt 9092):** *Emily Christine Case, Shenhong Wu, John F. Gerecitano, Mario E. Lacouture; Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York, NY; Stony Brook University Medical Center. Risk of skin rash with the proteasome inhibitor bortezomib: Updated systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 9092) <http://meetinglibrary.asco.org/content/96061-114>.*

Powyższe dane są niewystarczające oraz mało wiarygodne celem ich zestawienia z wynikami niniejszego przeglądu IA.

Odnaleziono również abstrakt do pełnotekstowej publikacji *Faussner 2012<sup>12</sup>*, która została wykluczona raportu z uwagi na brak pełnego tekstu. Należy jednak zauważyć, iż najprawdopodobniej niniejszy przegląd systematyczny nie jest zgodny z predefiniowanymi kryteriami wg PICOS i to również stanowiłoby powód jego wykluczenia.

---

<sup>12</sup> Faussner F, Dempke WC. Multiple myeloma: myeloablative therapy with autologous stem cell support versus chemotherapy: a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2012 May;32(5):2103-9.

[Redacted text block]

<sup>13</sup>Zawarte w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696) oraz w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388)

*Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych*

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

Cecha	ChPL Velcade® <sup>14</sup>	Rosinol 2012 (II A)	Cavo 2010 (II A)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

<sup>14</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Velcade®

Cecha	ChPL Velcade® <sup>14</sup>	Rosinol 2012 (II A)	Cavo 2010 (II A)
<p data-bbox="241 874 360 901">-</p>		<p data-bbox="1032 906 1048 933">•</p>	

Cecha	ChPL Velcade® <sup>14</sup>	Rosinol 2012 (II A)	Cavo 2010 (II A)
█			



Cecha	ChPL Velcade® 14	Rosinol 2012 (II A)	Cavo 2010 (II A)
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

Cecha	ChPL Velcade® <sup>14</sup>	Rosinol 2012 (II A)	Cavo 2010 (II A)
			
			

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

## 7. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: BORTEZOMIB PODAWANY ŁĄCZNIE Z DEKSAMETAZONEM (SCHEMAT VD) W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM VAD (WINKRYSTYNA/ DOKSORUBICYNA/ DEKSAMETAZON)

### 7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, badanie kliniczne (*podtyp II A*) o akronimie *IFM 2005-01* (*Harousseau 2010, Moreau 2011*) spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym oceniano efektywność kliniczną bortezomibu podawanego łącznie z deksametazonem w porównaniu ze schematem VAD (winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Włączone do analizy badanie kliniczne jest randomizowanym, eksperymentem przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano maskowania próby (*ang. open-label*).

Uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z opublikowanego badania chyba, że w analizie zaznaczono inaczej.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.  
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*IFM 2005-01*)

Badanie		<i>IFM 2005-01 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		3*
Liczba ośrodków		89 ośrodków rozmieszczonych we Francji, Belgii i Szwajcarii
Metodyka	Rodzaj badania	Randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi ( <i>podtyp II A</i> ).
	Opis randomizacji	Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie (co może sugerować utajnienie kodu randomizacji) w stosunku 1:1:1:1 ze stratyfikacją według początkowego poziomu $\beta_2$ -mikroglobulin (> 3 mg/L vs. $\leq$ 3 mg/L) oraz nieprawidłowości chromosomu 13 potwierdzone testem FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> ). Pacjenci zostali poddani randomizacji do jednej z czterech grup terapeutycznych: A1: bortezomib + deksametazon (VD); A2: schemat VD z konsolidacją w postaci schematu DCEP**; B1: schemat VAD; B2: schemat VAD z konsolidacją w postaci schematu DCEP**
	Zaślepienie	Brak. Badanie typu <i>ang. open-label</i>
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości schematu VD (bortezomib + deksametazon) nad schematem VAD (winkrystyna + doksorubicyna+deksametazon). Oceniona przez autorów publikacji wielkość próby wykazała, że badanie zostało przeprowadzone poprawnie. Badanie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ( $p = 0,05$ ) z mocą statystyczną 80%, aby wykryć 10% różnicę w ocenie wskaźnika CR/nCR po zastosowanym leczeniu indukcyjnym. Wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej badania wynosiła 480 pacjentów i została osiągnięta.

Badanie	IFM 2005-01 (II A)
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);</li> <li>▪ Czas całkowitego przeżycia (OS);</li> <li>▪ Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP);</li> <li>▪ Całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>▪ Całkowita odpowiedź na leczenie (CR);</li> <li>▪ Prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR);</li> <li>▪ Wskaźnik CR/nCR;</li> <li>▪ Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR);</li> <li>▪ Wskaźnik CR/nCR/VGPR;</li> <li>▪ Częściowa odpowiedź na leczenie (PR);</li> <li>▪ Minimalna odpowiedź na leczenie (MR);</li> <li>▪ Stabilizacja choroby (SD);</li> <li>▪ Progresja choroby (PD);</li> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Rezygnacje z badania;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, występujące w 3. lub 4. stopniu nasilenia według NCI-CTC i inne).</li> </ul>
<p>Populacja ITT</p>	<p>Zachowana dla oceny skuteczności; niezachowana w ocenie bezpieczeństwa</p>
<p>Informacje o utracie pacjentów z badania**</p>	<p>Po zastosowanym leczeniu indukcyjnym z grupy VD (A1+A2) zrezygnowało ogółem 11 pacjentów (4,6%^): 6 pts (2,5%^) z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych; 4 pts (1,7%^) z powodu progresji choroby; 1 pt (0,4%^) z powodu zgonu oraz z grupy VAD (B1 + B2) zrezygnowało ogółem 18 pts (7,4%^): 3 pts (1,2%^) z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, 4 pts (1,7%^) z powodu progresji choroby, 5 pts (2,1%^) z powodu zgonu; 4 pts (1,7%^) z innych powodów.</p> <p>Z konsolidacji z grupy A2 zrezygnowało ogółem 15 pacjentów (8 pts – ciężkie zdarzenia niepożądane, 2 pts – progresja choroby, 2 – zgon, 3 pts – inne) oraz 17 pacjentów z grupy B2 (4 pts – ciężkie zdarzenia niepożądane, 3 pts – progresja choroby, 7 pts – zgony, 3 pts – inne).</p> <p>Z autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (auto-SCT) z grupy VD (A1+A2) zrezygnowało ogółem 26 pacjentów (16 pts – wcześniejsza toksyczność; 9 pts – progresja choroby, 2 pts – zgony, 2 pts – inne) oraz z grupy VAD (B1 + B2) 34 pacjentów (11 pts – wcześniejsza toksyczność; 12 pts – progresja choroby, 8 pts – zgony, 3 pts – inne).</p> <p>Dane z podziałem na czystą grupę VD vs. VAD przedstawiono w rozdziale 7.5.2.</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Nantes University Hospital^^</p>
<p>Publikacje do badania</p>	<p>Harousseau 2010 [1], Moreau 2011 [2], [date on file] [3, 4]</p>
<p>Identyfikator badania</p>	<p>NCT 00200681, IFM 2005-01, EudraCT 20058-000537-38</p>

\* Badanie uzyskało 3 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad, świadcząc o średniej wiarygodności badania; \*\*DCEP = deksametazon + cyklofosamid + etopozyd + cisplatyna

^Obliczone na podstawie dostępnych danych z podziałem na 2 grupy VD (A1+A2) = 240 pacjentów vs. VAD (B1+B2) = 242 pts

^^Informacje zaczerpnięte ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00200681>

## Szczegółowy przepływ pacjentów we włączonym badaniu przedstawiono w tabeli poniżej

Szczegółowy przepływ pacjentów we włączonym badaniu przedstawiono w tabeli poniżej



Tabela 4.  
Przeływ pacjentów w badaniu (IFM 2005-01)

Badanie	Przeływ pacjentów w badaniu	Skrining: N = 493 → Randomizacja: N = 482			
		VD [N = 242]		VAD [N = 240]	
		A1	A2	B1	B2
IFM 2005-01 (II A)	<b>INDUKCJA</b>				
	Liczba pacjentów, poddanych procesowi randomizacji (ITT), N	121	119	121	121
	Liczba pacjentów, która otrzymała leczenie, n	120	119	121	118
	Liczba pacjentów, która nie otrzymała leczenia, n	1	0	0	3
	Liczba pacjentów dla populacji <i>evaluable</i> n (%)	118 (98)	188 (99)	120 (99)	118 (98)
	Liczba pacjentów dla populacji <i>safety (safety for induction)</i> , n (%)	120 (99)	119 (100)	121 (100)	118 (98)
		239		239	
	Liczba pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia, n	11 <sup>^</sup>		18 <sup>^</sup>	
	<b>Konsolidacja</b>				
	Liczba pacjentów uwzględniona w analizie skuteczności, n	-	111	-	108
	Liczba pacjentów, która ukończyła, co najmniej 1 cykl leczenia, n	-	96	-	91
	Liczba pacjentów, którzy zrezygnowali z konsolidacji, n	-	15	-	17
	<b>Przeszczepienie komórek macierzystych (auto-SCT)</b>				
	Liczba pacjentów, która przyjęła auto-SCT, n	197		184	
	Liczba pacjentów dla populacji <i>safety (safety for transplant)</i> , n (%)	106 (88)	102 (86)	100 (83)	98 (81)
		208 (87)		198 (82)	
Liczba pacjentów, którzy zrezygnowali z auto-SCT, n	26		34		

A1: bortezomib + deksametazon (VD); A2: schemat VD z konsolidacją w postaci schematu DCEP; B1: schemat VAD; B2: schemat VAD z konsolidacją w postaci schematu DCEP;

DCEP = deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatylna

<sup>^</sup>Powody rezygnacji wymienione w tabeli powyżej

## 7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej o akronimie IFM 2005-01 przedstawiono poniżej.



Tabela 5.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (IFM 2005-01) [1, 3]

IFM 2005-01 (II A)	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku <math>\leq 65</math> r.ż.;</li> <li>• Nowo zdiagnozowany według kryteriów SWOG (ang. <i>the Southwest Oncology Group</i>), uprzednio nieleczony, symptomatyczny szpiczak mnogi potwierdzony obecnością białka monoklonalnego w surowicy (<math>&gt;10</math> g/L) oraz moczu (<math>&gt; 0,2</math> g/24h);</li> <li>• Pacjenci kwalifikujący się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-SCT);</li> <li>• ECOG (skala sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) <math>\leq 2</math>;</li> <li>• Stopień II lub III według klasyfikacji Durie'go i Salmon'a lub I stadium choroby, gdy obecne są przerzuty do kości;</li> <li>• Oczekiwana długość życia <math>\geq 2</math> miesiące;</li> <li>• Następujące wyniki badań laboratoryjnych:             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiednia czynność funkcji nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy);</li> <li>▪ Hematologiczne: poziom płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>; liczba neutrofilii <math>\geq 0,75 \times 10^9/L</math>;</li> <li>▪ Transferazy AST oraz ALT <math>\leq 4</math> x powyżej górnej granicy normy;</li> <li>▪ Bilirubina <math>\leq 3</math> x powyżej górnej granicy normy;</li> </ul> </li> <li>• Negatywny wynik testu ciążowego;</li> <li>• Brak czynnych infekcji;</li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potwierdzona amyloidoza układowa;</li> <li>• Szpiczak mnogi wolnorozwiązujący się w stadium I (ang. <i>indolent myeloma</i>);</li> <li>• Stwierdzona nadwrażliwość na bortezomib, kwas borowy, mannitol lub talidomid</li> <li>• Dodatni wyniki testu na HIV;</li> <li>• Przebyty nowotwór złośliwy (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego oraz rak szyjki in situ);</li> <li>• Niekontrolowana cukrzyca, gdy są przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów;</li> <li>• Obecność neuropatii obwodowej w stopniu <math>\geq 2</math> według skali NCI-CTC.</li> <li>• ECOG (skala sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) <math>&gt; 2</math>;</li> <li>• Oczekiwana długość życia <math>&lt; 2</math> miesiące;</li> <li>• Poważne epizody psychiatryczne w przeszłości;</li> <li>• Niewydolność nerek wymagająca dializy;</li> <li>• Objawy kliniczne niewydolności serca lub choroby niedokrwiennej serca;</li> <li>• Następujące wyniki badań laboratoryjnych:             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hematologiczne na 15 dni przed włączeniem: poziom płytek krwi <math>&lt; 50 \times 10^9/L</math>; liczba neutrofilii <math>&lt; 0,75 \times 10^9/L</math>;</li> <li>▪ Transferazy lub GGT <math>&gt; 4</math> x powyżej górnej granicy normy;</li> <li>▪ Bilirubina <math>&gt; 3</math> x powyżej górnej granicy normy;</li> </ul> </li> <li>• Przyjmowanie ocenianych leków w ciągu ostatnich 30 dni przed randomizacją.</li> </ul>

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego o akronimie IFM 2005-01 zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy. Uwzględnione w badaniu kryteria włączenia pacjentów do omawianego eksperymentu są zgodne z populacją docelową rozpatrywaną w niniejszym raporcie tj. dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym szpiczakiem

mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania IFM 2005-01 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów z grup A1 i B1 (IFM 2005-01) [3]

Parametr	IFM 2005-01 (II A)	
	VD (A1)	VAD (B1)
Liczba pacjentów, N	121	121
Wiek w latach, średnia (SD)	55,2 (7,66)	54,6 (7,13)
Mężczyźni, n (%)	65 (54)	65 (54)
Kobiety, n (%)	56 (46)	56 (46)
Waga, średnia (SD)	71,2 (14,69)	73,6 (15,55)
Wzrost, średnia (SD)	166,4 (9,83)	169,1 (9,92)
Status sprawności według WHO, n (%)	0	47 (43)
	1	49 (45)
	2	14 (13)
	3	0 (0)
Stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy mg/L, średnia (SD)	4,46 (3,80)	4,89 (5,192)
Stężenie hemoglobiny w g/L, średnia (SD)	109,6 (19,27)	109,5 (19,79)
Poziom płytek krwi w giga/L, średnia (SD)	251,7 (84,42)	249,2 (98,14)
Poziom białych krwinek w giga/L, średnia (SD)	6,44 (2,607)	6,55 (2,719)
Stężenie kreatyniny w mL/min, średnia (SD)	82,4 (32,03)	84,4 (32,69)
Stężenie wapnia w surowicy w mmol/L, średnia (SD)]	2,36 (0,297)	2,38 (0,264)
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n (%)	I	55 (45)
	II	37 (31)
	III	29 (24)
Typ szpiczaka, n (%)	IgG	67 (59)
	IgA	21 (19)
	IgD	2 (2)
	IgE	0 (0)
	IgM	0 (0)
	Dwuklonalny (ang. Biclonał)	3 (3)
	Łańcuch lekki	20 (18)
Stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy, n (%)	< 2,5 mg/L	35 (29)
	2,5 - 5,5 mg/L	59 (49)
	> 5,5 mg/L	27 (22)
Poziom albumin, n (%)	< 3,5 g/dL	28 (23)
	≥ 3,5 g/dL	92 (77)
Klirens kreatyniny, n (%)	< 60 ml/min	25 (21)
	≥ 60 ml/min	94 (79)
Udział pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, n (%)	59 (51)	53 (45)

A1: bortezomib + deksametazon (VD); B1: schemat VAD

Ze względu na brak dostępności niektórych danych (np. w zakresie zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia) raportowanych dla grup będących przedmiotem zainteresowania w ramach niniejszej analizy klinicznej (VD – grupa A1, N=121 oraz VAD – grupa B1, N=121), w celu uwzględnienia tych informacji postanowiono uwzględnić wyniki z publikacji pełnotekstowej

Harousseau 2010 lub raportu z badania [data on file], które dotyczyły danych raportowanych po leczeniu indukcyjnym dla obu analizowanych grup ogółem (VD – A1+A2, oraz VAD – B1+B2). W związku z powyższym w tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo charakterystykę pacjentów z tych grup.

Tabela 7.  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (IFM 2005-01)

Parametr	IFM 2005-01 (II A)	
	VD (A1+A2)	VAD (B1+B2)
Liczebność populacji zrandomizowanej, N	240	242
Wiek w latach, średnia [mediana]	55,4 [57,2]	55,8 [57,1]
Mężczyźni, n (%)	139 (57,9)	127 (52,5)
Kobiety, n (%)	101* (42,1*)	115* (47,5*)
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n (%)	I	102 (42,5)
	II	81 (33,8)
	III	52 (21,7)
	Nieokreślony	5 (2,1)
Liczba pacjentów ze stężeniem $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy > 3 mg/L, n (%)	137 (57,1)	140 (57,9)
Liczba pacjentów z del(13) potwierdzoną testem FISH, n (%)	101 (42,1)	103 (42,6)
Liczba pacjentów z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego: t(4; 14) i/lub del(17q), n (%)	40 (16,7)	29 (12,0)
Stężenie hemoglobiny w g/dL, średnia [mediana]	10,9 [10,9]	10,9 [10,8]
Stężenie kreatyniny w $\mu\text{mol/L}$ , średnia [mediana]	106,4 [87,0]	100,6 [87,0]
Stężenie wapnia w surowicy w $\mu\text{mol/L}$ , średnia [mediana]	2,4 [2,4]	2,4 [2,3]

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

A1: bortezomib + deksametazon (VD); A2: schemat VD z konsolidacją w postaci schematu DCEP; B1: schemat VAD; B2: schemat VAD z konsolidacją w postaci schematu DCEP;  
DCEP = deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatyna

Na podstawie powyższych charakterystyk osób włączonych do badania o akronimie IFM 2005-01 można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych.

Procesowi randomizacji poddano 482 pacjentów: 240 do grupy stosującej bortezomib plus deksametazon (A1 – 121 pts + A2 – 119 pts) oraz 242 pacjentów do grupy VAD (B1 – 121 pts + B2 – 121 pts). Średnia wieku pacjentów uczestniczących w ocenianej próbie klinicznej wynosił 55,6 lat. W eksperymencie równo rozłożyły się odsetki kobiet oraz mężczyzn. Nie odnotowano także różnic pomiędzy analizowanymi grupami w charakterystycznych dla omawianej jednostki chorobowej wskaźnikach biochemicznych (stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, hemoglobiny, kreatyniny, wapnia).



### 7.3. Opis interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 8.  
Charakterystyka interwencji (IFM 2005-01)

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Okres obserwacji
IFM 2005-01 (II A)	VD	<p><b>A1</b>: bortezomib + deksametazon (VD);</p> <p><b>A2</b>: schemat VD z konsolidacją w postaci schematu DCEP</p> <p><b>Bortezomib (V)</b>: cztery 3-tygodniowe cykle bortezomibu podawanego w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, 11;</p> <p><b>Deksametazon (D)</b>: podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 2, 3, 4 (wszystkie cykle) i w dniach 9-12 (cykl 1 i 2);</p> <p><b>DCEP</b>: dwa 4-tygodniowe cykle podawane w postaci wlewu ciągłego (<i>i.v.</i>) w dniach 1 – 4 złożone z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deksametazonu w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Cyklofosfamidu w dawce 400 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Etopozydu w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Cisplatyny w dawce 15 mg<sup>2</sup>.</li> </ul>	<p>bortezomib: dożylnie (<i>i.v.</i>)</p> <p>deksametazon: doustnie (<i>p.o.</i>)</p>	Mediana okresu obserwacji (ang. <i>follow up</i> ): 32,2 msc
	VAD	<p><b>B1</b>: winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon (VAD);</p> <p><b>B2</b>: schemat VAD z konsolidacją w postaci schematu DCEP;</p> <p><b>Winkrystyna (V)</b>: cztery 4-tygodniowe cykle winkrystyny w dawce 0,4 mg/d;</p> <p><b>Doksorubicyna (A)</b>: podawana w dawce 9 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4;</p> <p><b>Deksametazon (D)</b>: podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 2, 3, 4 (wszystkie cykle) i w dniach 9-12 (cykl 1 i 2);</p> <p><b>DCEP</b>: dwa 4-tygodniowe cykle podawane w postaci wlewu ciągłego (<i>i.v.</i>) w dniach 1 – 4 złożone z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deksametazonu w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Cyklofosfamidu w dawce 400 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Etopozydu w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Cisplatyny w dawce 15 mg<sup>2</sup>.</li> </ul>	<p>winkrystyna: dożylnie (<i>i.v.</i>)</p> <p>doksorubicyna: dożylnie (<i>i.v.</i>)</p> <p>deksametazon: doustnie (<i>p.o.</i>)</p>	

Należy podkreślić, iż w omawianej próbie klinicznej dozwolone było stosowanie bisfosfonianów (w postaci pamidronianu w dawce 90 mg lub zoledronianu w dawce 4 mg) raz w miesiącu, aż do momentu pierwszego przeszczepu komórek macierzystych. Dodatkowo można było stosować

antybiotyki, środki przeciwgrzybiczne oraz profilaktykę przeciwwirusową zgodnie z lokalną praktyką.

Dostosowanie (modyfikacja) dawek podczas leczenia było dozwolone w przypadku wystąpienia specyficznych hematologicznych lub niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Pacjenci, u których w czasie leczenia indukcyjnego wystąpiła gorączka neutropeniczna przerywali zastosowane leczenie, aż do momentu jej ustąpienia. Leczenie należy także przerwać, w momencie wystąpienia jakiegokolwiek toksycznego zdarzenia niepożądanego na układ krwiotwórczy 4. stopnia (hematologiczne AEs 4 stopnia), aż do czasu, gdy wartości parametrów hematologicznych osiągną poziom  $> 0,75 \times 10^9/L$  w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilii oraz  $> 50 \times 10^9/L$  w przypadku liczby płytek krwi. U pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa związana z leczeniem bortezomibem należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w stopniu 3. lub 4., należy przerwać leczenie tym lekiem, aż do momentu ustąpienia powyższego zdarzenia niepożądanego, a ponowne wznowienie leczenia powinno być już w zmniejszonej dawce.

#### 7.4. Skuteczność kliniczna

We włączonym do przeglądu badaniu (o akronimie *IFM 2005-01*) wyniki dla głównego punktu końcowego z zakresu skuteczności klinicznej tj. CR/nCR przedstawiono dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, czyli dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*). Reguła ITT dla ww. punktu końcowego została zachowana zarówno po zastosowanym leczeniu indukcyjnym, jak i po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT, ang. *autologous stem-cell transplantation*). W przypadku pozostałych punktów końcowych analizowanych w badaniu tj.: czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas całkowitego przeżycia, odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, nCR, VGPR etc.) wyniki również przedstawiono dla populacji ITT.

W badaniu o akronimie *IFM 2005-01* w ocenie skuteczności leczenia wykorzystano zaktualizowane kryteria zaproponowane przez *European Group for Bone and Marrow Transplantation* (EBMT). W ocenie parametru VGPR uwzględniono dodatkowo kryteria *International Uniform Response Criteria* (IURC). Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych zawarte w badaniu o akronimie *IFM 2005-01* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.  
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*IFM 2005-01*)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)</b> <i>Progression-free survival</i>	Definiowany jako czas od początkowej randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu. Dodatkowo, przedstawiono również 1, 2, 3-letnie przeżycie wolne od progresji choroby.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana w msc [zakres],</li> <li>▪ HR (95% CI),</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Czas przeżycia całkowitego (OS)</b> <i>Overall survival</i>	Definiowany jako czas od momentu randomizacji do daty zgonu. Dodatkowo, przedstawiono również 6-miesięczny, 1-letni oraz 2, 3-letnie przeżycie całkowite.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana [zakres],</li> <li>HR (95% CI),</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)</b> <i>Time to progression</i>	Czas do wystąpienia progresji choroby: definiowany podobnie jak PFS za wyjątkiem tego, że pacjenci, którzy zmarli z innych powodów niż progresja choroby zostali ocenzeni w momencie zgonu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana w msc [zakres],</li> <li>HR (95% CI),</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)</b> <i>Overall response rate</i>	Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) zawiera sumę: odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi prawie całkowitej (nCR), odpowiedzi częściowej (PR) oraz bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR).	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%),</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Wskaźnik CR/nCR</b>	Definiowany jako suma odpowiedzi całkowitej (CR) oraz odpowiedzi prawie całkowitej (nCR).	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%),</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</b> <i>Complete response</i>	Całkowita odpowiedź na leczenie wymaga wystąpienia wszystkich poniższych czynników: <ul style="list-style-type: none"> <li>negatywny wynik immunofiksacji w surowicy/ moczu, potwierdzona po 4 tygodniach;</li> <li>≤5% plazmocytów w szpiku kości;</li> <li>całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich;</li> <li>brak obecności progresji do kości i brak objawów hiperkalcemii (poziom wapnia mniej niż 11,5 mg/dL lub 2,8 mmol/L).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%),</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)</b> <i>Very good partial response</i>	Definiowana jako wystąpienia wszystkich poniższych czynników: <ul style="list-style-type: none"> <li>90% redukcji białka M w surowicy, który zostanie potwierdzony po 4 tygodniach;</li> <li>całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich;</li> <li>brak obecności progresji do kości i brak objawów hiperkalcemii (poziom wapnia mniej niż 11,5 mg/dL lub 2,8 mmol/L).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%),</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR)</b> <i>Near complete response</i>	Definiowana jako spełnienie kryteriów dotyczących całkowitej odpowiedzi na leczenie, za wyjątkiem immunofiksacji, która ma być pozytywna.	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%),</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</b> <i>Partial response</i>	Definiowana jako wystąpienia poniższych czynników: <ul style="list-style-type: none"> <li>50% redukcji białka M w surowicy, który zostanie potwierdzony po 4 tygodniach lub</li> <li>90% redukcji białka M w moczu 24-h, lub poniżej &lt; 200 mg/24-h</li> <li>redukcja &gt; 50% rozmiaru guzów plazmocytoma w tkankach miękkich;</li> <li>brak wzrostu w liczbie lub rozmiarze przerzutów do kości i brak występowania hiperkalcemii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%),</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Wskaźnik CR/nCR/VGPR</b>	Definiowany jako suma odpowiedzi: całkowitej, prawie całkowitej oraz bardzo dobrej częściowej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%),</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>

\*Kiedy wynik parametru OR był istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ) dodatkowo wykonywano również obliczenia parametrów RB (95% CI) dla pozytywnych punktów końcowych, RR (95% CI) dla negatywnych punktów końcowych oraz parametry względne NNT/NNH.



#### **7.4.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)**

W badaniu o akronimie *IFM 2005-01* jednym z głównych punktów końcowych był czas przeżycia wolny od progresji choroby. Istotnym jest fakt, iż autorzy badania o akronimie *IFM 2005-01*, wartości podane w tabeli poniżej oszacowali na podstawie estymatorów *Kaplan-Meier*.

Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.

Hazard względny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po leczeniu indukcyjnym; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	Mediana PFS (95% CI) w msc.	HR (95% CI), p	GRADE

Analizując dane zawarte w tabeli powyżej można zauważyć, iż mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była większa dla grupy leczonej bortezomibem podawanym w skojarzeniu z deksametazonem [redacted] w porównaniu do grupy otrzymującej schemat VAD [redacted]

Przedstawiony w badaniu o akronimie *IFM 2005-01* hazard względny po leczeniu indukcyjnym jest równy [redacted] co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia udokumentowanej progresji choroby lub zgonu w grupie VD stanowi [redacted] tego prawdopodobieństwa wśród pacjentów leczonych VAD. Uzyskany wynik wykazuje na istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami [redacted] na korzyść grupy badanej (schemat VD).

W przypadku oceny omawianego punktu końcowego (PFS) dla łącznej grupy VD (A1+A2) vs. VAD (B1+B2), gdzie A2 i B2 to schematy poddane procesowi randomizacji do grup z intensyfikacją indukcji (tj. konsolidacją), otrzymany hazard względny wynosi 0,78 (95% CI: 0,60; 1,01, p=0,058) [3]. Mediana PFS była większa w grupie ocenianej interwencji (36,0 miesięcy) w porównaniu do grupy kontrolnej (29,7 miesięcy). Jedynym ograniczeniem ww. analizy jest zaburzenie istoty randomizacji oraz wynikająca z tego faktu możliwość nierównomiernego rozkładu czynników zakłócających.

Należy podkreślić, iż dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach z poziomu pacjenta (tj. z wykorzystaniem wyników raportowanych oddzielnie dla każdego pacjenta włączonego do badania, dostarczonych przez Firmę Zlecającą wraz z modelem korporacyjnym). Uwzględniony w analizie ekonomicznej hazard względny wynosi 0,7825 i jest zgodny z daną przedstawioną powyżej.

#### 7.4.1.1. Wskaźnik 1-roczy oraz 2- i 3-letni przeżycia wolnego od progresji choroby

Dodatkowo, w badaniu o akronimie *IFM 2005-01* ocenie poddano również 1-roczy wskaźnik PFS oraz 2- i 3-letni wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby.

Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.

Wskaźnik 1-letniego oraz 2- i 3-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby po leczeniu indukcyjnym; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	% (95% CI)	HR (95% CI)	GRADE
IFM 2005-01 <sup>^</sup> (II A)	<b>1-letnie PFS</b>				
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	<b>2-letnie PFS</b>				
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	<b>3-letnie PFS</b>				
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

<sup>^</sup>Dane pochodzące z [data on file]: Respons to Swissmeic Questions Dated 2 April 2013

I – interwencja, bd – brak danych

Wartości podane w tabeli powyżej autorzy badania o akronimie IFM 2005-01 oszacowali na podstawie estymatorów Kaplan-Meier.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów, którzy przeżyli pierwszy rok badania bez progresji choroby w grupie VD ■■■■■ w odniesieniu do grupy leczonej VAD ■■■■■ Istotnym jest również fakt, że w przypadku 2-letniego oraz 3-letniego PFS odsetki pacjentów w grupie VD są ■■■■■

■■■■■ Dane zaprezentowane w powyższy sposób nie pozwalają na obliczenie hazard ratio.

#### 7.4.2. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Autorzy próby klinicznej o akronimie IFM 2005-01 poddali ocenie całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*), szacowany od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu. Istotnym jest fakt, iż autorzy badania o akronimie IFM 2005-01, wartości podane w tabeli poniżej oszacowali na podstawie estymatorów Kaplan-Meier. Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.

Hazard względny czasu przeżycia całkowitego po leczeniu indukcyjnym; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	Mediana OS (95% CI) w msc.	HR (95% CI), p	GRADE
IFM 2005-01 <sup>^</sup> (II A)	■	■	■	■	■

<sup>^</sup>Dane pochodzące z [data on file]: Respons to Swissmeic Questions Dated 2 April 2013

I – interwencja, NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup. Hazard względny obliczony na podstawie badania o akronimie *IFM 2005-01* wynosi [redacted]

Należy podkreślić, iż dane dotyczące przeżycia całkowitego uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach z poziomu pacjenta (tj. z wykorzystaniem wyników raportowanych oddzielnie dla każdego pacjenta włączonego do badania, dostarczonych przez Firmę Zlecającą wraz z modelem korporacyjnym). Uwzględniony w analizie ekonomicznej hazard względny wynosi [redacted] jest zgodny z daną przedstawioną powyżej.

#### 7.4.2.1. Wskaźnik 6-miesięczny, 1-roczy oraz 2- i 3-letni przeżycia całkowitego

W badaniu o akronimie *IFM 2005-01* analizowano również odsetki pacjentów, którzy dla 6-miesięcznego, 1-rocznego oraz 2- i 3-letniego okresu obserwacji uzyskali przeżycie całkowite.

W tabeli zamieszczono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 13.**  
Wskaźnik 6-miesięcznego, 1-rocznego oraz 2- i 3-letniego przeżycia całkowitego po leczeniu indukcyjnym; populacja ITT; VD vs. VAD (*IFM 2005-01*)

Badanie	I	N	% (95% CI)	HR (95% CI)	GRADE
<i>IFM 2005-01</i> <sup>^</sup> (II A)	<b>6-miesięczne OS</b>				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
	<b>1-roczyne OS</b>				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
	<b>2-letnie OS</b>				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
	<b>3-letnie OS</b>				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

<sup>^</sup>Dane pochodzące z [data on file]: *Response to Swissmeic Questions Dated 2 April 2013*

I – interwencja, bd – brak danych

Wartości podane w tabeli powyżej zostały oszacowane przez autorów badania o akronimie *IFM 2005-01* na podstawie estymatorów *Kaplan-Meier*.

Dane powyżej wskazują jednoznacznie, iż wszystkie analizowane wskaźniki [redacted]

### 7.4.3. Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)

Punktem końcowym ocenianym w próbie klinicznej o akronimie *IFM 2005-01* był czas do wystąpienia progresji choroby definiowany, podobnie jak PFS za wyjątkiem tego, że pacjenci, którzy zmarli z innych powodów niż progresja choroby zostali ocenzeni w momencie zgonu. Analiza została przedstawiona dla populacji ITT.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.  
Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby po leczeniu indukcyjnym; populacja ITT; VD vs. VAD (*IFM 2005-01*)

Badanie	I	N	Mediana TTP (95% CI) w msc.	HR (95% CI)	GRADE
<i>IFM 2005-01</i> <sup>^</sup> (II A)	■	■	■	■	■
	■	■	■		

<sup>^</sup>Dane pochodzące z [data on file]: Respons to Swissmeic Questions Dated 2 April 2013  
I – interwencja, NE – nie do oszacowania (ang. *Not estimable*), bd – brak danych

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można zauważyć, iż mediana czasu do wystąpienia progresji choroby była znacznie dłuższa dla grupy leczonej bortezomibem podawanym w skojarzeniu z deksametazonem ■ w porównaniu do grupy otrzymującej schemat ■. Wartości podane w tabeli powyżej zostały oszacowane przez autorów badania o akronimie *IFM 2005-01* na podstawie estymatorów *Kaplan-Meier*.

W przypadku oceny omawianego punktu końcowego (TTP) dla łącznej grupy VD (A1+A2) oraz VAD (B1+B2), gdzie A2 i B2 to schematy poddane procesowi randomizacji do grup z intensyfikacją indukcji (tj. konsolidacją) otrzymany hazard względny wynosi 0,78 (95% CI: 0,60; 1,02, p=0,069) [3]. Mediana TTP wyniosła 37 miesięcy w grupie VD (A1+A2) w porównaniu do 31 miesięcy w grupie VAD (B1+B2). Powyższa dana została wykorzystana w analizie ekonomicznej.

Dane dotyczące czasu do wystąpienia progresji choroby uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach z poziomu pacjenta (tj. z wykorzystaniem wyników raportowanych oddzielnie dla każdego pacjenta włączonego do badania, dostarczonych przez Firmę Zlecającą wraz z modelem korporacyjnym). Uwzględniony w analizie ekonomicznej hazard względny wynosi 0,7812 i jest zgodny z daną przedstawioną powyżej.

### 7.4.4. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)

We włączonym eksperymencie o akronimie *IFM 2005-01* przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia u pacjentów odpowiedzi na leczenie ogółem definiowanej według kryteriów



European Group for Bone and Marrow Transplantation (EBMT) jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła suma: CR+nCR+VGPR+PR. W tabeli poniżej umieszczono dane dotyczące omawianego punktu końcowego.

Tabela 15.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
IFM 2005-01 <sup>^</sup> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Po przeszczepie auto-SCT						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

<sup>^</sup>Dane pochodzące z [data on file]: Respons to Swissmeic Questions Dated 2 April 2013

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Dane zawarte w tabeli powyżej wskazują, że odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ogółem były większe w grupie VD (■) niż w grupie VAD (■).

Obliczone ilorazy szans dotyczące wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem wynoszą ■. Jedynie ocena parametru ORR po leczeniu indukcyjnym wykazuje znamienność statystyczną. A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VD ■ porównaniu do analogicznej szansy w grupie kontrolnej otrzymującej schemat VAD. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla odpowiedzi na leczenie ogółem ocenianej po leczeniu indukcyjnym obliczono dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).

Obliczona na podstawie wyników z badania o akronimie IFM 2005-01 korzyść względna wynosi ■. W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących schemat VD ■.





**Tabela 17.**  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia CR/nCR; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
IFM 2005-01 <sup>^</sup> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Po przeszczepie auto-SCT						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

<sup>^</sup>Dane pochodzące z [data on file]: Respons to Swissmeic Questions Dated 2 April 2013

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

[Redacted content]

Dane dotyczące omawianego punktu końcowego (ORR) dla łącznej grupy VD (A1+A2) vs VAD (B1+B2) zostały przedstawione w rozdziale 7.4.11.

#### 7.4.7. Wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie/prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie/bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (CR/nCR/VGPR)

We włączonym eksperymencie o akronimie IFM 2005-01 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia u pacjentów wskaźnika CR/nCR/VGPR definiowanego jako suma odpowiedzi: całkowitej, prawie całkowitej oraz bardzo dobrej częściowej. Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia CR/nCR/VGPR; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
IFM 2005-01 <sup>^</sup> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█
	Po przeszczepie auto-SCT						
	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█

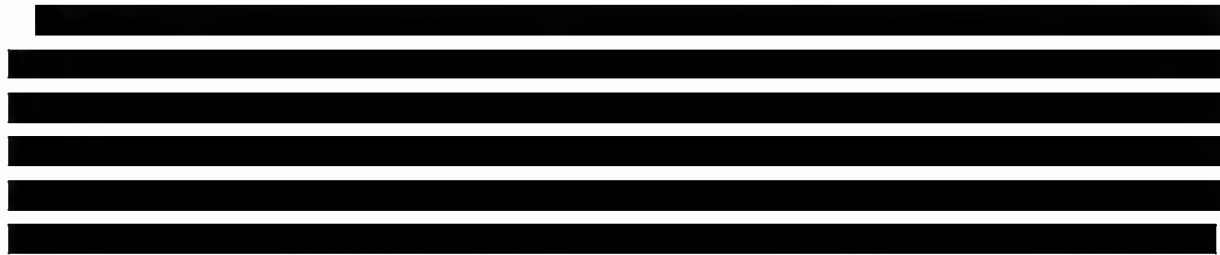
<sup>^</sup>Dane pochodzące z [data on file]: Respons to Swissmeic Questions Dated 2 April 2013

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych

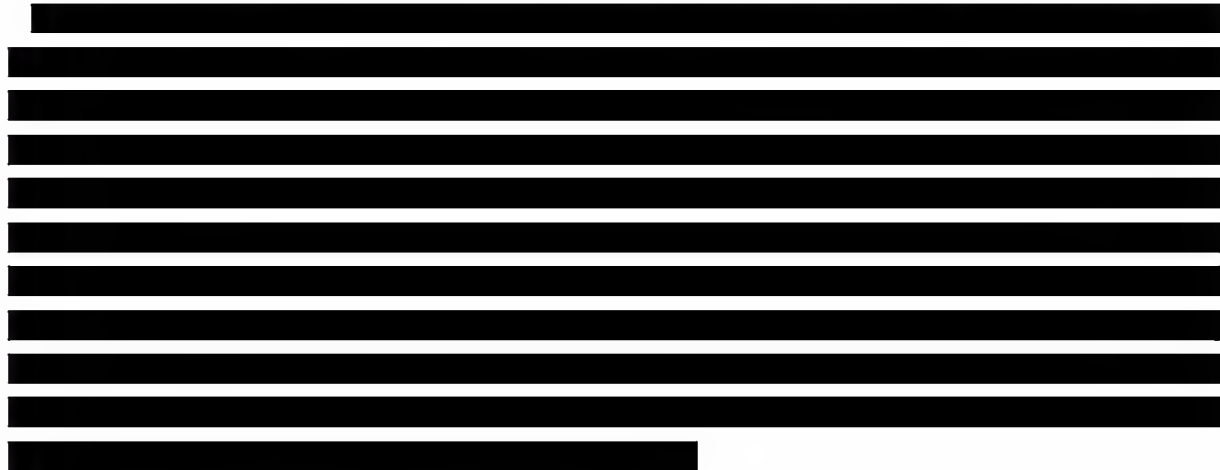
\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź CR/nCR/VGPR dla obu analizowanych etapów leczenia (indukcja, przeszczep auto-SCT) są istotnie wyższe w grupie VD w porównaniu do grupy VAD.



Dla tego punktu końcowego obliczono pozostałe parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).



#### 7.4.8. Prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR)

W badaniu o akronimie IFM 2005-01 włączonym do opracowania, oceniano punkt końcowy, jakim był odsetek pacjentów, u których wystąpiła prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR).

W tabeli umieszczono szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego.

**Tabela 19.**  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
IFM 2005-01 <sup>^</sup> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Po przeszczepie auto-SCT						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

<sup>^</sup>Dane pochodzące z [data on file]: Respons to Swissmeic Questions Dated 2 April 2013

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych



#### 7.4.9. Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)

W badaniu o akronimie IFM 2005-01 oceniano odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR). W tabeli zamieszczono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 20.**  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia bardzo dobrej odpowiedzi częściowej; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
IFM 2005-01 <sup>^</sup> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Po przeszczepie auto-SCT						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

<sup>^</sup>Dane pochodzące z [data on file]: Respons to Swissmeic Questions Dated 2 April 2013

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

Dane zawarte w tabeli wskazują, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiła bardzo dobra częściowa odpowiedź w grupie VD były [redacted]

Obliczone ilorazy szans wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi po indukcji oraz po auto-SCT [redacted]

A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VD jest [redacted]

Dla bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie obliczono dodatkowe parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).

[redacted table content]

Dane dotyczące omawianego punktu końcowego (ORR) dla łącznej grupy VD (A1+A2) vs. VAD (B1+B2) zostały przedstawione w rozdziale 7.4.11.

#### 7.4.10. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie określonej zgodnie z kryteriami *European Group for Bone and Marrow Transplantation* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
IFM 2005-01 <sup>^</sup> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Po przeszczepie auto-SCT						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

<sup>^</sup>Dane pochodzące z [data on file]: *Response to Swissmeic Questions Dated 2 April 2013*

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych



[REDACTED]

#### **7.4.11. Dodatkowa ocena odpowiedzi na leczenie dla grup VD (A1+A2) vs. VAD (B1+B2)**

Autorzy raportu przeprowadzili dodatkową analizę statystyczną w zakresie oceny poszczególnych odpowiedzi na leczenie dla łącznej grupy VD (A1+A2) oraz VAD (B1+B2), gdzie A2 i B2 to schematy poddane procesowi randomizacji do grup z intensyfikacją indukcji (tj. konsolidacją) w postaci schematu DCEP. Poniższa analiza statystyczna dotyczy wyników uzyskanych po indukcji, ale przed konsolidacją DCEP. Jedynym ograniczeniem takiej analizy statystycznej jest zaburzenie istoty randomizacji oraz wynikająca z tego faktu możliwość nierównomiernego rozkładu czynników zakłócających, przy korzyściach wynikających z większej liczebności porównywanych grup.

Wyniki omawianego punktu końcowego zostały przedstawione dla populacji *evaluable* (VD – A1+A2, N = 223 pts oraz VAD – B1+B2, N = 218 pts) oraz pochodzą z pełnotekstowej publikacji do badania o akronimie *IFM 2005-01 – Harousseau 2010* [1].

W tabeli poniżej przedstawiono liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szansy uzyskania przez pacjentów uczestniczących w badaniu o akronimie *IFM 2005-01* odpowiedzi na leczenie.



Tabela 22.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia po leczeniu indukcyjnym następujących punktów końcowych: ORR,  $\geq$ VGPR, CR/nCR, MR+SD, PD, zgony; populacja *evaluable*; VD (A1+A2) vs. VAD (B1+B2) (IFM 2005-01) [1]

Badanie	I**	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<b>Odpowiedź na leczenie ogółem (co najmniej PR)</b>							
VD		223	175 (78,5)	2,16 (1,39; 3,37)	1,25 (1,11; 1,42)	7 (5; 14)	niska #
VAD		218	137 (62,8)				
<b>Bardzo dobra częściowa odpowiedź (co najmniej VGPR)</b>							
VD		223	84 (37,7)	3,39 (2,1; 5,54)	2,49 (1,75; 3,56)	5 (4; 7)	niska #
VAD		218	33 (15,1)				
<b>Wskaźnik całkowitej i prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR/nCR)</b>							
VD		223	33 (14,8)	2,53 (1,27; 5,27)	2,30 (1,28; 4,16)	12 (7; 38)	niska #
VAD		218	14 (6,4)				
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</b>							
VD		223	13 (5,8)	4,44 (1,19; 24,54)	4,24 (1,32; 13,73)	23 (12; 92)	niska #
VAD		218	3 (1,4)				
<b>Minimalna odpowiedź na leczenie+stabilizacja choroby (MR+SD)</b>							
VD		223	28 (12,6)	0,4 (0,23; 0,67)	0,47 (0,31; 0,71)	8 (5; 15)	niska #
VAD		218	58 (26,6)				
<b>Progresja choroby (PD)</b>							
VD		223	10 (4,5)	1,09 (0,39; 3,1)	-	-	niska #
VAD		218	9 (4,1)				
<b>Zgony</b>							
VD		223	1 (0,5)	0,16 (0,004; 1,33)	-	-	niska #
VAD		218	6 (2,8)				
<b>Wyniki niepodlegające ocenie (ang. <i>not assessable</i>)</b>							
VD		223	9 (4,0)	1,1 (0,37; 3,36)	-	-	niska #
VAD		218	8 (3,7)				

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; I – interwencja

\*\*VD (A1+A2) = 223 pts oraz VAD (B1+B2) = 218 pts, gdzie A2 i B2 to schematy z intensyfikacją indukcji w postaci schematu DCEP

# Wyniki podano dla łącznej grupy VD (A1+A2, N = 223 pts) oraz VAD (B1+B2, N = 218 pts), gdzie A2 i B2 to schematy z intensyfikacją indukcji w postaci schematu DCEP. A zatem istota randomizacji została zaburzona. Można zatem przypuszczać, że rozkład czynników zakłócających nie jest losowy ani równomierny.

Dane zawarte w tabeli powyżej wskazują, że odsetki pacjentów, u których po zastosowanym leczeniu indukcyjnym wystąpiła odpowiedź na leczenie ogółem były większe w grupie VD (78,5%) w porównaniu do leczenia schematem VAD (62,8%). Powyższe dane są nieznacznie wyższe (76,9% vs. 59,5%) od danych przedstawionych w rozdziale 7.4.4. dla ramion VD (A1) oraz VAD (B1).

Obliczony iloraz szans dotyczący wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem wynosi odpowiednio 2,16 (95% CI: 1,39; 3,37). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VD (A1+A2) jest 2,16 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie kontrolnej VAD (B1+B2). Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (schemat VD). Obliczona korzyść względna wynosi 1,25 (95% CI: 1,11; 1,42). W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących schemat VD (A1+A2) jest 1,29 razy większe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie VAD (B1+B2). Parametr NNT jest równy 7 (95% CI: 5; 14). Zatem lecząc 7 pacjentów bortezomibem podawanym w skojarzeniu z deksametazonem (A1+A2), zamiast schematem VAD (B1+B2) przez okres leczenia indukcyjnego, uzyska się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem. Wynik parametru NNT świadczy o istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż stosowanie schematu VD (A1+A2) przynosi korzystny efekt w szansie wystąpienia: całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), wskaźnika odpowiedzi CR/nCR, bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie ( $\geq$ VGPR). Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (schemat VD).

Iloraz szans obliczony dla wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosi 4,44 (95% CI: 1,19; 24,54). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VD (A1+A2) jest odpowiednio 4,44 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej VAD (B1+B2).

Należy również podkreślić, iż w przypadku oceny takich punktów końcowych jak: zgony, progresja choroby nie uzyskano różnic znamienych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

Jedynie szansa wystąpienia MR+SD (minimalna odpowiedź na leczenie+stabilizacja choroby) w grupie VD (A1+A2) stanowi 40% analogicznej szansy w grupie VAD (B1+B2). Otrzymany wynik jest na korzyść grupy kontrolnej. Należy jednak pamiętać, że ww. parametr jest niezwykle trudny w interpretacji. Wynika to z faktu, iż nadrzędnym celem leczenia indukcyjnego jest uzyskanie całkowitej remisji choroby, a jeżeli nie jest to możliwe, uzyskanie przynajmniej remisji częściowej oraz redukcji białka monoklonalnego (białko M) w surowicy krwi i w moczu o co najmniej 50%, przy jednoczesnym braku progresji zmian kostnych. Minimalna odpowiedź na leczenie nie jest jeszcze postrzegana jako negatywny punkt końcowy, ale z klinicznego punktu widzenia u pacjenta nie nastąpiła poprawa.

## 7.5. Profil bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa, które analizowano w badaniu o akronimie *IFM 2005-01* zostały przedstawione dla populacji *safety set*, zdefiniowanej odrębnie dla fazy indukcji leczenia oraz dla fazy przeszczepu. W przypadku indukcji leczenia, populacja *safety set* obejmuje wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia indukcyjnego (VD: 120 pts vs. VAD: 100 pts). Natomiast populacja *safety set* określona dla fazy przeszczepu obejmuje wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jeden przeszczep auto-SCT (VD: 106 pts vs. VAD: 100 pts). Należy jednak podkreślić, iż większość analizowanych zdarzeń niepożądanych przedstawiono ogólnie dla pacjentów, którzy otrzymali leczenie indukcyjne bez intensyfikacji w postaci schematu DCEP (VD: 135 pts vs. VAD: 136 pts). W tej populacji pacjentów są zarówno pacjenci z „czystej” grupy VD, jak również pacjenci z grupy, która wstępnie została zrandomizowana do grupy VD+DCEP, a która nie otrzymała intensyfikacji indukcji z powodu np. wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zaburzona istota randomizacji).

Jedynie w przypadku rezygnacji pacjentów z leczenia została zachowana analiza ITT, czyli wyniki przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów biorących udział w badaniu.

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.

Zdarzenie niepożądane AEs (ang. *adverse events*) zostało zdefiniowane, jako każde zdarzenie natury medycznej wywołujące negatywne skutki u uczestnika badania klinicznego, któremu podano badany produkt leczniczy, niekoniecznie związane przyczynowo ze stosowanym lekiem.

Zdarzenia niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1.

### 7.5.1. Zgony

W badaniu o akronimie *IFM 2005-01* analizowano wystąpienie zgonów ogółem, jak również częstość wystąpienia zgonów z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych czy postępującej choroby.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zgonów; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
IFM 2005-01^ (II A)	<b>Zgony ogółem w okresie leczenia</b>						
	<b>Zgony w okresie indukcji (ogółem)^^</b>						
	<b>Zgony z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych odnotowane podczas indukcji^^</b>						
	<b>Zgony z powodu wystąpienia choroby postępującej odnotowane podczas indukcji^^</b>						
	<b>Zgony z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w ciągu 30 dni od podania pierwszej dawki leczenia indukcyjnego</b>						
	<b>Zgony z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych odnotowane podczas fazy przeszczepu</b>						

^Dane pochodzące z [data on file]: Clinical Study Report IFM 2005-01

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

\*\*Obliczono metodą Peto

^^Zgony, które wystąpiły w czasie leczenia indukcyjnego lub u osób, które przerwały leczenie indukcyjne; dotyczy zgonów, które wystąpiły do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki chemioterapii w leczeniu indukcyjnym

#Analiza ITT niezachowana; zaburzona istota randomizacji (możliwość prze- lub niedoszacowania wyników)

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że wszystkie obliczone powyżej ilorazy szans są nieistotne statystycznie i wynoszą odpowiednio:

██

██

████████

██



## 7.5.2. Rezygnacje z leczenia (ang. *treatment discontinuations*)

W badaniu o akronimie *IFM 2005-01* poddano ocenie częstość ogólnej rezygnacji pacjentów z leczenia, jak również z wyszczególnieniem przyczyn odnotowanych rezygnacji (tj. np.: z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, progresji choroby, decyzji badacza etc.). Wyniki przedstawiono zarówno po fazie indukcji, jak również po fazie auto-SCT.

### 7.5.2.1. Po leczeniu indukcyjnym

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego ocenianego podczas zastosowanego leczenia indukcyjnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z leczenia podczas indukcji; VD vs. VAD (*IFM 2005-01*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
<i>IFM 2005-01<sup>^</sup></i> (II A)	<b>Ogółem</b>						
	█	█	█	█			█
	█	█	█	█	█	█	█
	<b>Z powodu zdarzeń niepożądanych</b>						
	█	█	█	█			█
	█	█	█	█	█	█	█
	<b>Z powodu zgonu</b>						
	█	█	█	█			█
	█	█	█	█	█	█	█
	<b>Z powodu progresji choroby</b>						
█	█	█	█			█	
█	█	█	█	█	█	█	
<b>Z powodu decyzji badacza</b>							
█	█	█	█			█	
█	█	█	█	█	█	█	
<b>Z powodu niekwalifikowania się do przyszłego leczenia</b>							
█	█	█	█			█	
█	█	█	█	█	█	█	

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Z powodu naruszenia protokołu</b>							
					I	I	
<b>Z powodu wycofania zgody na udział w badaniu</b>							
				I	I	I	
<b>Z innych powodów</b>							
					I	I	
	VAD	120	1 (1,0)				

^Dane pochodzące z [data on file]: Clinical Study Report IFM 2005-01

I – interwencja

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

\*\*Obliczono metodą Peto;

^^Populacja ITT nie została zachowana. Wyniki podano dla pacjentów, którzy otrzymali leczenie indukcyjne (brak 1 pt w grupie VAD)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż podczas leczenia

### 7.5.2.2. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego ocenianego po zastosowaniu autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z leczenia po przeszczepie (auto-SCT); VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Ogółem</b>							
	VD						
	VAD						
<b>Z powodu zdarzeń niepożądanych</b>							
	VD			I	I	I	I
	VAD						
<b>Z powodu zgonu</b>							
	VD				I	I	
	VAD						
<b>Z powodu progresji choroby</b>							
	VD				I	I	
	VAD						
<b>Z powodu decyzji badacza</b>							
	VD				I	I	
	VAD						

IFM 2005-01<sup>^</sup>  
(II A)



Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Z powodu niekwalifikowania się do przyszłego leczenia</b>							
VD	■	■	■	■	■	■	■
VAD	■	■	■	■	■	■	■
<b>Z powodu naruszenia protokołu</b>							
VD	■	■	■	■	■	■	■
VAD	■	■	■	■	■	■	■
<b>Z powodu decyzji pacjenta</b>							
VD	■	■	■	■	■	■	■
VAD	■	■	■	■	■	■	■
<b>Z powodu wycofania zgody na udział w badaniu</b>							
VD	■	■	■	■	■	■	■
VAD	■	■	■	■	■	■	■
<b>Z innych powodów</b>							
VD	■	■	■	■	■	■	■
VAD	100		4 (4,0)	■	■	■	■

^Dane pochodzące z [data on file]: Clinical Study Report IFM 2005-01

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Obliczono metodą Peto;

#Populacja ITT nie została zachowana. Wyniki podano dla pacjentów, którzy przeszli przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT)

[Redacted content]

### 7.5.3. Zdarzenia niepożądane TEAE wg MedDRA

Autorzy analizowanej próby klinicznej o akronimie IFM 2005-01 oceniali częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych TEAE pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1. Szczegółowe dane przedstawione w tabelach poniżej.

### 7.5.3.1. Po leczeniu indukcyjnym

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia omawianego punktu końcowego po zastosowanym leczeniu indukcyjnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia TEAE według MedDRA po leczeniu indukcyjnym; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNH* (95% CI)	GRADE	
IFM 2005-01 <sup>^</sup> (II A)	Ogółem							
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe							
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
	Zaburzenia układu nerwowego							
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
	Zaburzenia psychiczne							
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
	Zaburzenia naczyniowe							
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
Zaburzenia oka								
Zaburzenia serca								
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych								
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								

Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNH* (95% CI)	GRADE
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>							
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>							
<b>Zdarzenia niepodlegające ocenie (ang. <i>Unevaluable event</i>)</b>							
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>							
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>							
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>							
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>							
<b>Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne</b>							
<b>Warunki społeczne</b>							

^Dane pochodzące z [data on file]: Clinical Study Report IFM 2005-01

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Obliczono metodą Peto;

#Analiza ITT niezachowana; zaburzona istota randomizacji (możliwość prze- lub niedoszacowania wyników).

Wyniki przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie indukcyjne

<sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

[Redacted content]

### 7.5.3.2. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego ocenianego po zastosowanym autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia TEAE według MedDRA po auto-SCT; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
IFM 2005-01 <sup>&amp;</sup> (II A)	Ogółem						
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
	Zaburzenia układu nerwowego						
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
	Zaburzenia psychiczne						
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
	Zaburzenia naczyniowe						
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
Zaburzenia oka							
Zaburzenia serca							
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych							
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							



Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>							
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>							
<b>Zdarzenia niepodlegające ocenie (ang. <i>Unevaluable event</i>)</b>							
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>							
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>							
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>							
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>							
<b>Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne</b>							
<b>Warunki społeczne (ang. <i>Social circumstances</i>)</b>							

\*Dane pochodzące z [data on file]: *Clinical Study Report IFM 2005-01*

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Obliczono metodą Peto;

^Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych (M-H\*);

#Populacja ITT nie została zachowana. Wyniki podano dla pacjentów, którzy otrzymali autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT)

[Redacted content]

#### 7.5.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane TEAE wg MedDRA

W tabelach poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *treatment-emergent serious adverse events*) pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1 z uwzględnieniem dwóch okresów obserwacji: po zastosowanym leczeniu indukcyjnym oraz po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT).

##### 7.5.4.1. Po leczeniu indukcyjnym

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 28.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich TEAE według MedDRA (ang. *treatment-emergent serious adverse events*) po leczeniu indukcyjnym; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE	
IFM 2005-01 <sup>&amp;</sup> (II A)				Ogółem				
				Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
				Zaburzenia układu nerwowego				
				Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
				Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
				Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
				Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
				Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
				Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
				Zaburzenia serca				
				Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych				
				Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
				Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
				Zaburzenia naczyniowe				
			Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
			Procedury medyczne i chirurgiczne					
			Zaburzenia oka					
			Zaburzenia układu immunologicznego					
			Zaburzenia psychiczne					
			Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne					



Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
	<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>						
	<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>						
	<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>						
	<b>Zdarzenia niepodlegające ocenie (ang. <i>Unevaluable event</i>)</b>						

\*Dane pochodzące z [data on file]: Clinical Study Report IFM 2005-01

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

\*\*Obliczono metodą Peto;

^Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych (M-H\*);

#Analiza ITT niezachowana; zaburzona istota randomizacji (możliwość prze- lub niedoszacowania wyników).

Wyniki przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie indukcyjne

[Redacted content]

#### 7.5.4.2. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego ocenianego po zastosowanym autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich TEAE według MedDRA (ang. *treatment-emergent serious adverse events*) po auto-SCT; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
	<b>Ogółem</b>						
	<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
	<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
	<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						

IFM 2005-01<sup>®</sup>  
(II A)

Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>							
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>							
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>							
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>							
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>							
<b>Zaburzenia serca</b>							
<b>Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych</b>							
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>							
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>							
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>							
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>							
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>							
<b>Zaburzenia oka</b>							
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>							
<b>Zaburzenia psychiczne</b>							
<b>Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne</b>							
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>							
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>							
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>							
<b>Zdarzenia niepodlegające ocenie (ang. <i>Unevaluable event</i>)</b>							

\*Dane pochodzące z [data on file]: Clinical Study Report IFM 2005-01

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Obliczono metodą Peto;

^Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych (M-H\*);

#Populacja ITT nie została zachowana. Wyniki podano dla pacjentów, którzy otrzymali autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT)

[Redacted text block]

### 7.5.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu o akronimie *IFM 2005-01* poddano ocenie częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych tzw. szczególnego zainteresowania tj. neuropatia obwodowa (również w stopniu  $\geq 3$ , według NCI CTCAE) oraz zdarzeń oddechowych. Wyniki przedstawiono zarówno po fazie indukcji, jak również po fazie auto-SCT.

#### 7.5.5.1. Po leczeniu indukcyjnym

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 30.  
Liczba i odsetki oraz iloraz szans wystąpienia po indukcji zdarzeń szczególnego zainteresowania tj. neuropatia obwodowa oraz zdarzenia oddechowe; VD vs. VAD (*IFM 2005-01*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
<i>IFM 2005-01</i> <sup>&amp;</sup> (II A)	<b>Neuropatia obwodowa</b>						
	<b>Neuropatia obwodowa w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia</b>						
	<b>Zdarzenia oddechowe w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia</b>						

<sup>&</sup>Dane pochodzące z [data on file]: *Clinical Study Report IFM 2005-01*; I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych (M-H\*);

<sup>#</sup>Analiza ITT niezachowana; zaburzona istota randomizacji (możliwość prze- lub niedoszacowania wyników).

Wyniki przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie indukcyjne

<sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 7.5.5.2. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego ocenianego po zastosowanym autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
Liczba i odsetki oraz iloraz szans wystąpienia po auto-SCT zdarzeń szczególnego zainteresowania tj. neuropatia obwodowa oraz zdarzenia oddechowe; VD vs. VAD (IFM 2005-01)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
IFM 2005-01 <sup>^</sup> (II A)	Neuropatia obwodowa						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Neuropatia obwodowa w $\geq 3$ stopniu nasilenia						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Zdarzenia oddechowe w $\geq 3$ stopniu nasilenia						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

<sup>^</sup>Dane pochodzące z [data on file]: Clinical Study Report IFM 2005-01

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

#Populacja ITT nie została zachowana. Wyniki podano dla pacjentów, którzy otrzymali autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT)

Po przeszczepie w grupie pacjentów leczonych bortezomibem podawanym łącznie z deksametazonem obserwowano [Redacted text]

[Redacted text block]



### 7.5.6. Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia

Ze względu na brak danych w zakresie zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, które były raportowane w badaniu o akronimie *IFM 2005-01* dla grup zgodnych z randomizacją (VD – grupa A1, N = 121 pts oraz VAD – grupa B1, N = 121 pts) w celu przeprowadzenia zestawienia danych dla większej liczby punktów końcowych postanowiono uwzględnić dane z publikacji pełnotekstowej *Harousseau 2010*, które dotyczyły wyników raportowanych po leczeniu indukcyjnym dla obu analizowanych grup ogółem (VD – A1+A2, N = 239 pts oraz VAD – B1+B2, N = 239 pts, gdzie A2 i B2 to schematy z intensyfikacją indukcji w postaci schematu DCEP).

**Tabela 32.**  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu według NCI-CTCAE; VD (A1+A2) vs. VAD (B1+B2) (*IFM 2005-01*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
<i>IFM 2005-01</i> <sup>^</sup> (II A)	<b>Zakażenia</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	<b>Wysypka</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	<b>Senność</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	<b>Zaparcia</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	<b>Niewydolność lub uszkodzenie nerek</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	

<sup>^</sup>Dane pochodzące z [data on file]: *Clinical Study Report IFM 2005-01*

I – interwencja

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Obliczono metodą Peto

&Zsumowano wystąpienie: niewydolności nerek oraz uszkodzenia nerek (TEAE raportowanych w badaniu *IFM 2005-01*)

# Wyniki podano dla łącznej grupy VD (A1+A2, N = 239 pts) oraz VAD (B1+B2, N = 239 pts), gdzie A2 i B2 to schematy z intensyfikacją indukcji w postaci schematu DCEP. A zatem istota randomizacji została zaburzona. Można zatem przypuszczać, że rozkład czynników zakłócających nie jest losowy ani równomierny.

*Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych*

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]



## 8. WYNIK ANALIZY GŁÓWNEJ: BORTEZOMIB PODAWNAY ŁĄCZNIE Z TALIDOMIDEM I DEKSAMETAZONEM (VTD) W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM TD (TALIDOMID/DEKSAMETAZON)

### 8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, badanie kliniczne (*podtyp II A*) *Rosiñol 2012* spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym oceniano efektywność kliniczną bortezomibu podawanego łącznie z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w porównaniu ze schematem TD (talidomid + deksametazon) oraz ze schematem VBMCP-VBAD/B<sup>15</sup> (winkrystyna, karmustyna<sup>16</sup>, melfalan, cyklofosamid, prednizon/winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon/bortezomib) w indukcji leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do raportu (PICOS) poniżej zostaną jedynie przedstawione dane dotyczące porównania schematu VTD z TD.

Włączone do analizy badanie jest randomizowanym eksperymentem przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano maskowania (*ang. open-label*).

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanych prób klinicznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.  
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Rosiñol 2012*)

Badanie		<i>Rosiñol 2012 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		3*
Liczba ośrodków		66 ośrodków rozmieszczonych w Hiszpanii
Metodyka	Rodzaj badania	Randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi ( <i>podtyp II A</i> ).
	Opis randomizacji	Losowy, generowany komputerowo przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie (co może sugerować utajnienie kodu randomizacji) w stosunku 1:1:1, metoda stratyfikacji nie została podana. Pacjenci zostali poddani randomizacji do jednej z trzech grup terapeutycznych otrzymujących leczenie indukcyjne: VTD, TD lub VBMCP-VBAD/B (nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy). Do każdej z grup zakładano włączyć po 130 pacjentów.
	Zaślepienie	Brak. Badanie typu <i>open-label</i> .
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości schematu VTD nad schematami TD oraz VBMCP-VBAD/B.

<sup>15</sup> Nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy

<sup>16</sup> *bis-chloroethylnitrosourea* = BiCNU®

Badanie	Rosiñol 2012 (II A)
	<p>Badanie zaprojektowano tak, przy populacji wyjściowej równej 390 pts. przy założeniu utraty 10% pts. z mocą statystyczną testu równą 80% wykryć 15%-owe różnice w ocenie wskaźnika CR po zastosowanym leczeniu indukcyjnym oraz po transplantacji.</p>
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p><u>Główny punkt końcowy badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) po indukcji oraz po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT);</li> </ul> <p><u>Dodatkowe punkty końcowe badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);</li> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>▪ Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP);</li> <li>▪ Czas trwania neutropenii po przeprowadzeniu auto-SCT;</li> <li>▪ Czas trwania trombocytopenii po przeprowadzeniu auto-SCT;</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR);</li> <li>▪ Prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR);</li> <li>▪ Częściowa odpowiedź na leczenie (PR);</li> <li>▪ Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR);</li> <li>▪ Wskaźnik CR/nCR;</li> <li>▪ Minimalna odpowiedź na leczenie (MR);</li> <li>▪ Brak zmian;</li> <li>▪ Stabilizacja choroby (SD);</li> <li>▪ Progresja choroby (PD);</li> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Rezygnacja z leczenia;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane: ogółem, AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia, ciężkie.</li> </ul>
<p>Populacja ITT</p>	<p>Zachowana dla oceny skuteczności; niezachowana w ocenie bezpieczeństwa</p>
<p>Informacje o utracie pacjentów z badania</p>	<p><u>Przed przyjęciem terapii:</u> z całkowitej populacji 390 pts wykluczono 4 pts ze względu na gammapatię monoklonalną o nieustalonym znaczeniu (3 pts) lub pierwotną systemową amyloidozę (1 pts).</p> <p><u>W trakcie leczenia indukcyjnego:</u> ze względu na toksyczność terapii z badania utracono 9 pts z grupy VTD, 4 pts z grupy TD oraz 4 z grupy VBMCP-VBAD/B. Z powodu progresji choroby z udziału w badaniu zrezygnowało 9 pts z grupy VTD, 29 z grupy TD i 15 z grupy VBMCP/VBAD/B a liczba zgonów wyniosła odpowiednio 3 pts, 3 pts oraz 4 pts odpowiednio w grupach VTD, TD oraz VBMCP-VBAD/B. Wycofanie zgody na udział w badaniu wystąpiło w 1 przypadku w grupie VTD i w 2 przypadkach w grupie TD.</p> <p><u>W fazie przeszczepu komórek macierzystych:</u> do przeszczepu nie przystąpiło ogólnie 17 pts ze wszystkich grup. W trakcie tej fazy odnotowano 2 zgony związane z transplantacją: 1 w grupie VTD oraz jeden w grupie VBMCP-VBAD/B.</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Cooperative Research Thematic Network (RTICs; RD06/0020/0005, RD06/0020/0006, RD06/0020/0031, RD06/0020/0101, RD06/0020/1056 i G03/136), FIS 08/0147, Spanish PETHEMA Foundation, Janssen-Cilag, Pharmion, Celgene</p>
<p>Publikacje do badania</p>	<p>Rosiñol 2012 [5], [data on file] [6]</p>
<p>Identyfikator badania</p>	<p>PETHEMA GEM Study, NCT 00461747, EudraCT 2005-001110-41</p>

\*Badanie uzyskało 3 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad, świadcząc o średniej wiarygodności badania

Tabela 34.  
Przeływ pacjentów w badaniu (Rosíñol 2012)

Badanie	Przeływ pacjentów w badaniu	Skrining: N = 390 → Randomizacja: N = 386	
		VTD	TD
Rosíñol 2012 (II A)	<b>Indukcja</b>		
	Liczba pacjentów zrandomizowanych, n	130	127
	Liczba pacjentów, otrzymali leczenie indukcyjne, n (%)	130 (100)	126 (99)
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli 4 cykle terapii indukcyjnej, n	108*	89*
	<b>Przeszczepienie komórek macierzystych</b>		
	Liczba pacjentów, którzy przeszli auto-SCT, n (%)	105 (81)	78 (61)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej Rosíñol 2012 przedstawiono poniżej.

Tabela 35.  
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Rosíñol 2012) [5, 6]

<b>Rosíñol 2012 (II A)</b>	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku ≤ 65 r.ż.;</li> <li>• Nowo zdiagnozowany, uprzednio nieleczony, symptomatyczny szpiczak mnogi potwierdzony obecnością białka monoklonalnego w surowicy oraz moczu (&gt; 0,2 g/24h);</li> <li>• Pacjenci kwalifikujący się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-SCT);</li> <li>• ECOG (skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2;</li> <li>• Oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące;</li> <li>• Następujące wyniki badań laboratoryjnych:             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiednia czynność funkcji nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy);</li> <li>▪ Hematologiczne: stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dL; poziom płytek krwi ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L; liczba neutrofilii ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/L;</li> <li>▪ Transferazy AST oraz ALT ≤ 2,5 x powyżej górnej granicy normy;</li> <li>▪ Całkowita bilirubina ≤ 1,5 x powyżej górnej granicy normy;</li> <li>▪ Stężenie wapnia w osoczu &lt; 14 mg/dL;</li> <li>▪ Stężenie kreatyniny we krwi ≤ 2 mg/dL;</li> </ul> </li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu;</li> <li>• Kobiety w wieku reprodukcyjnym, wyraziły zgodę na całkowitą abstynencję seksualną lub stosowanie 2 zatwierdzonych metod antykoncepcyjnych na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, w czasie trwania badania oraz 4 tyg. po zakończeniu badania. Kobiety w wieku reprodukcyjnym - negatywny wynik testu ciążowego (na 24h przed rozpoczęciem</li> </ul>



<b>Rosińol 2012 (II A)</b>	
	badania).
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdiagnozowany szpiczak mnogi niewydzielający;</li> <li>• Wcześniejsze leczenie szpiczaka mnogiego (z wyjątkiem nagłego użycia kortykosteroidów przez rozpoczęciem leczenia indukcyjnego, bisfosfonianów);</li> <li>• Obecność neuropatii obwodowej w stopniu <math>\geq 2</math> według skali NCI-CTC na 14 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>• Poważna operacja na 4 tygodniem przed włączeniem do badania;</li> <li>• Stwierdzona nadwrażliwość na bortezomib, kwas borowy, mannitol lub talidomid;</li> <li>• Przyjmowanie ocenianych leków w ciągu ostatnich 30 dni przed randomizacją; uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub przyjmowanie innych leków;</li> <li>• Choroby układu krążenia klasy III lub IV wg klasyfikacji <i>New York Heart Association</i>: niekontrolowana lub poważna choroba sercowo-naczyniowa z wystąpieniem zawału mięśnia sercowego, niekontrolowana dusznica bolesna, niekontrolowana arytmia, ostre niedokrwienie mięśnie sercowego wykryte w EKG w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>• Pozytywny wynik badania serologicznego w kierunku wirusa HIV lub zapalenia wątroby typu B lub C;</li> <li>• Ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• Potwierdzona amyloidoza układowa.</li> </ul>

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego *Rosińol 2012* zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy. Uwzględnione w badaniu kryteria włączenia pacjentów do omawianego eksperymentu są zgodne z populacją docelową rozpatrywaną w niniejszym raporcie tj. pacjenci z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim kwalifikujący się do chemioterapii poprzedzającej autologiczny przeszczep komórek macierzystych.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Rosińol 2012* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Rosińol 2012*) [6]

Parametr	<b>Rosińol 2012 (II A)</b>		
	<b>VTD</b>	<b>TD</b>	
Liczba pacjentów, N	130	127	
Wiek w latach, średnia (SD)	55,7 (6,97)	54,4 (6,93)	
Mężczyźni, n (%)	76 (58)	69 (54)	
Kobiety, n (%)	54 (42)	58 (46)	
Waga, średnia (SD)	73,7 (12,64)	72,8 (13,90)	
Wzrost, średnia (SD)	165,2 (8,73)	163,7 (9,23)	
Rasa, n (%)	Biała	129 (99)	125 (98)
	Czarna	1 (1)	1 (1)
	Azjatycka	0 (0)	1 (1)
Status sprawności według ECOG, n (%)	0	57 (44)	41 (32)
	1	57 (44)	70 (55)
	2	16 (12)	16 (13)

Parametr	Rosiniol 2012 (II A)	
	VTD	TD
Stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy mg/L, średnia (SD)	4,42 (3,727)	4,23 (3,104)
Stężenie albumin g/dl, średnia (SD)	3,58 (0,706)	3,59 (0,730)
Stężenie hemoglobiny w g/L, średnia (SD)	11,17 (16,97)	11,00 (18,32)
Stężenie ANC w giga/L (SD)	4,07 (7,61)	3,92 (2,43)
Poziom płytek krwi w giga/L, średnia (SD)	238,6 (103,59)	235,0 (88,72)
Stężenie kreatyniny w mL/min, średnia (SD)	86,5 (31,14)	89,2 (32,33)
Stężenie wapnia w surowicy w mmol/L, średnia (SD)	2,30 (0,27)	2,35 (0,25)
Typ szpiczaka, n (%)	IgA	26 (20)
	IgD	3 (2)
	IgG	86 (66)
	Łańcuch lekki	15 (12)
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n (%)	I	44 (34)
	II	57 (44)
	III	29 (22)
Stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy, n (%)	< 2,5 mg/L	41 (32)
	2,5 – 5,5 mg/L	63 (49)
	> 5,5 mg/L	24 (19)
Poziom albumin, n (%)	< 3,5 g/dL	50 (39)
	$\geq$ 3,5 g/dL	79 (61)
Klirens kreatyniny, n (%)	< 60 ml/min	21 (16)
	$\geq$ 60 ml/min	109 (84)
Udział pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym [t(4;14), t(14;16)], %	16 (12)	20 (16)

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *Rosiniol 2012* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych.

Procesowi randomizacji poddano 390 pacjentów, przy czym ostatecznie 130 pts zostało poddanych terapii w schemacie VTD, 127 pts w schemacie TD (129 pts w schemacie VBMCP/VBAD/B). Mediana wieku pacjentów w porównywanych w niniejszym raporcie grupach VTD oraz TD wynosił 56 lat. Odsetki kobiet uczestniczących w badaniu w rozpatrywanych grupach były zbliżone (odpowiednio 45% i 46% w grupie VTD oraz TD). Na uwagę zasługuje fakt, iż również odsetki pacjentów, u których potwierdzono anomalie cytogenetyczne są niemalże jednakowe



w każdej z grup. W każdej z grup przeważali pacjenci, u których wykryto białka monoklonalne typu IgG, w grupie VTD stanowili oni 66% populacji, a w grupie TD 58%.

### 8.3. Opis interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 37.  
Charakterystyka interwencji (Rosinól 2012)

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Czas trwania terapii indukcyjnej / okres obserwacji
Rosinól 2012 (II A)	VTD	<p><b>Bortezomib (V):</b> podawany w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, 11 każdego cyklu (6 cykli trwających po 4 tyg.);</p> <p><b>Talidomid (T):</b> podawany w 4-tygodniowych interwałach przez 6 cykli w dawce rosnącej: w pierwszym cyklu w dniach 1-14 w dawce 50 mg/d, w dniach 15 – 28 w dawce 100 mg/d, w kolejnych cyklach dawka wynosiła 200 mg/d;</p> <p><b>Deksametazon (D):</b> podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4 i 9-12 w 4-tygodniowych interwałach przez 6 cykli;</p>	<p>bortezomib: dożylnie (i.v.)</p> <p>talidomid: doustnie (p.o.)</p> <p>deksametazon: doustnie (p.o.)</p>	<p>do 6 cykli (24 tyg.)</p> <p>Mediana okresu obserwacji (ang. follow up): 35,2 msc</p>
	TD	<p><b>Talidomid (T):</b> podawany w 4-tygodniowych interwałach przez 6 cykli w dawce rosnącej: w pierwszym cyklu w dniach 1-14: w dawce 50 mg/d, w dniach 15 – 28 w dawce 100 mg/d, w kolejnych cyklach dawka wynosiła 200 mg/d;</p> <p><b>Deksametazon (D):</b> podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4 i 9-12 w 4-tygodniowych interwałach przez 6 cykli.</p>	<p>talidomid: doustnie (p.o.)</p> <p>deksametazon: doustnie (p.o.)</p>	

Wszystkim pacjentom przyjmującym talidomid w terapii indukcyjnej podawano heparyny o małej masie cząsteczkowej lub aspirynę w profilaktyce przeciwzakrzepowej. U wszystkich pacjentów planowano przeprowadzić przeszczep autologicznych komórek macierzystych poprzedzony podaniem melfalanu w wysokiej dawce równej 200 mg/m<sup>2</sup> w pojedynczym podaniu lub w dwóch dawkach po 100 mg/m<sup>2</sup> na 2 lub 3 dni przed przeszczepem. W trzy miesiące po przeszczepie pacjenci ponownie zostali poddani randomizacji w wyniku, której zostali przypisani do 2 grup: pacjenci w pierwszej z nich przyjmowali talidomid, a w drugiej interferon alfa-2b. Pacjenci z obydwu grup otrzymywali jeden cykl bortezomibu co 3 miesiące. Tak wyglądająca terapia podtrzymująca miała trwać 3 lata.

Procedura chemioterapii była przerywana, gdy doszło do toksyczności hematologicznej 4. stopnia lub niehematologicznej  $\geq$  3. stopnia. Wznowienie terapii następowało, gdy toksyczność spadła do  $\leq$  2. stopnia. Wznowienie terapii bortezomibem wymagało zmniejszenia ustalonej dawki leku o 25%. W sytuacjach neuropatii obwodowych  $\geq$  3. stopnia wynikających ze stosowania bortezomibu zaprzestawano podawania leku. Gdy neurotyczność nie przekraczała stopnia

2 zredukowano dawkę bortezomibu do 1,0 mg/m<sup>2</sup> lub w razie potrzeby do 0,7 mg/m<sup>2</sup>. Przy neuropatiach obwodowych stopnia 2 związanych z terapią talidomidem dawka leku była zmniejszana o 50%, w przypadku neuropatii stopnia 3 zaprzestawano podawania talidomidu aż do zmniejszenia stopnia neuropatii do ≤ 1., a następnie podawano 50% dawki leku. Przy zdarzeniach niepożądanych stopnia 3. lub 4. związanych z przyjmowaniem deksametazonu wstrzymywano podawanie leku, aż do obniżenia stopnia zdarzeń niepożądanych do ≤ 2. i podobnie jak w przypadku talidomidu, terapia była wznowiana z o połowę mniejszą dawką deksametazonu. Jeżeli toksyczność powróciła, to ponownie zredukowano dawkę substancji leczniczej o 50%.

#### **8.4. Skuteczność kliniczna**

W badaniu *Rosiñol 2012* wyniki dla głównego punktu końcowego z zakresu skuteczności klinicznej – całkowita odpowiedź na leczenie, jak również pozostałych punktów końcowych tj.: czas przeżycia wolny od progresji choroby, przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie, prawie całkowita odpowiedź na leczenie, wskaźnik CR/nCR, częściowa odpowiedź na leczenie, minimalna odpowiedź na leczenie oraz progresja choroby przedstawiono po leczeniu indukcyjnym oraz po zastosowaniu chemioterapii dużymi dawkami w połączeniu z przeszczepieniem komórek macierzystych (auto-SCT, ang. *autologous stem-cell transplantation*) dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*).

Populacja pacjentów analizowana dla okresu indukcji została zdefiniowana, jako wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia indukcyjnego oraz wykonano u nich co najmniej 1 ocenę guza w czasie trwania leczenia. Punkty końcowe: czas do wystąpienia progresji choroby, bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie oraz stabilizacja choroby przedstawiono dla okresu indukcji. Z kolei punkty końcowe: czas trwania neutropenii, czas trwania trombocytopenii, całkowita odpowiedź na leczenie oceniane były w populacji pacjentów, którzy przeszli auto-SCT.

W badaniu *Rosiñol 2012* w ocenie skuteczności leczenia wykorzystano kryteria zaproponowane przez *European Group for Bone and Marrow Transplantation (EBMT)*.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z publikacji pełnotekstowej *Rosiñol 2012* lub protokołu do badania o akronimie *PETHEMA GEM Study [data on file]*. Pod pojęciem „protokół badania” autorzy raportu mają na myśli dokument zawierający zarówno metodykę eksperymentu oraz jego wyniki (ang. *Clinical Study Report*). Uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z danych opublikowanych chyba, że zaznaczono inaczej. Istotnym jest również fakt, iż w publikacji *Rosiñol 2012* dane w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono jedynie jako odsetki pacjentów. Autorzy raportu, uznali za właściwe uwzględnienie danych zawierających zarówno n, jak i % zawartych w protokole badania.

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych zawarte w badaniu *Rosiñol 2012* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.  
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Rosinol 2012)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</b> <i>Complete response</i>	<p>Definiowana jako spełnianie następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• negatywny wynik immunofiksacji (brak M-proteiny) w surowicy/ moczu w co najmniej 2 pomiarach, który utrzymywał się przez co najmniej 6 tygodni,</li> <li>• mniej niż 5% komórek plazmatycznych w szpiku kości, w co najmniej 2 pomiarach przez co najmniej 6 tygodni,</li> <li>• brak zwiększenia wielkości lub liczby litycznych zmian kostnych,</li> <li>• brak plazmacytów w tkankach miękkich przez co najmniej 6 tygodni.</li> </ul> <p>Pacjenci, którzy spełniali niektóre z powyższych kryteriów (a nie wszystkie) byli uwzględniani jako pacjenci, którzy osiągnęli częściową odpowiedź na leczenie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%)</li> <li>▪ OR (95% CI)*</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)</b> <i>Progression-free survival</i>	Definiowany jako czas od daty randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana w msc [zakres],</li> <li>▪ HR (95% CI),</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Czas przeżycia całkowitego (OS)</b> <i>Overall survival</i>	Definiowany jako czas od momentu randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek powodu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana [zakres],</li> <li>▪ HR (95% CI),</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)</b> <i>Time to progression</i>	Definiowany jako czas od daty randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana [zakres],</li> <li>▪ HR (95% CI),</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Czas trwania neutropenii (DN)</b> <i>duration of neutropenia</i>	Definiowany jako czas, w którym występuje neutropenia określana jako poziom granulocytów obojętnochłonnych $ANC < 0,5 \times 10^9/L$ .	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana w dniach</li> </ul>
<b>Czas trwania trombocytopenii</b>	Definiowany jako czas, w którym występuje trombocytopenia określana jako poziom płytek krwi $PLT < 50 \times 10^9/L$ .	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana w dniach</li> </ul>
<b>Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)</b> <i>Overall response rate</i>	Definiowana jako proporcja pacjentów, którzy osiągnęli następujące kategorie odpowiedzi: całkowita odpowiedź na leczenie, prawie całkowita odpowiedź na leczenie oraz częściowa odpowiedź na leczenie; oceny dokonano po leczeniu indukcyjnym oraz po przeprowadzeniu auto-SCT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%)</li> <li>▪ OR (95% CI)*</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR)</b> <i>Near complete response</i>	W badaniu nie podano definicji tego punktu końcowego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%)</li> <li>▪ OR (95% CI)*</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</b> <i>Partial response</i>	<p>Definiowana jako spełnianie następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 50% spadek stężenia białka M w co najmniej 2 pomiarach, który utrzymywał się przez co najmniej 6 tygodni,</li> <li>• (jeśli występuje) zmniejszenie 24-godzinne wydalania łańcuch lekkiego w moczu o 90% lub do <math>&lt; 200</math> mg w co najmniej 2 pomiarach wykonanych w odstępie 6 tygodni,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%)</li> <li>▪ OR (95% CI)*</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>



Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
	<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 50% redukcja wielkości szpiczaka mnogiego w tkankach miękkich,</li> <li>brak zwiększenia wielkości lub liczby litycznych zmian kostnych.</li> </ul> <p>Pacjenci, którzy spełniali niektóre z powyższych kryteriów (a nie wszystkie) byli uwzględniani jako pacjenci, którzy osiągnęli minimalną odpowiedź na leczenie.</p>	
<b>Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR) Very good partial response</b>	Definiowana jako spadek stężenia białka M o 90% oraz 24-godzinne wydalanie białka M z moczu mniejsze niż 100 mg; oceniana w analizie post-hoc i definiowana według kryteriów URCMM (ang. <i>Uniform Response Criteria for MM</i> ).	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%)</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Wskaźnik CR/nCR</b>	Definiowany jako proporcja pacjentów, którzy osiągnęli następujące kategorie odpowiedzi: całkowita odpowiedź na leczenie i prawie całkowita odpowiedź na leczenie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%)</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Minimalna odpowiedź na leczenie (MR) Minor response</b>	Definiowana jako spełnianie następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>25-50% poziom stężenia białka M w co najmniej 2 pomiarach, wykonanych w odstępie 6 tygodni,</li> <li>(jeśli występuje) zmniejszenie 24-godzinne wydalania łańcuch lekkiego w moczu o 50-89% z wystąpieniem wydalania na poziomie 200 mg/24 godziny w co najmniej 2 pomiarach wykonanych w odstępie 6 tygodni,</li> <li>25-49% redukcja wielkości szpiczaka mnogiego,</li> <li>brak zwiększenia wielkości lub liczby litycznych zmian kostnych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%)</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Brak zmian No change</b>	Pacjenci, którzy nie spełniają kryteriów minimalnej odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby.	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%)</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Stabilizacja choroby (SD) Stable disease</b>	W badaniu nie podano definicji tego punktu końcowego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%)</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Progresja choroby (DP) Disease progression</b>	Definiowana jako spełnianie następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;25% wzrost poziomu stężenia białka M, który jednocześnie stanowił absolutny wzrost o co najmniej 5 µg/L i został co najmniej raz potwierdzony w powtórzonym 1-3 tygodnie później badaniu,</li> <li>&gt;25% wzrost 24-godzinne wydalania łańcuch lekkiego w moczu, który stanowi również absolutny wzrost o co najmniej 200 mg/24 godziny i został co najmniej raz potwierdzony w powtórzonym 1-3 tygodnie później badaniu,</li> <li>&gt;25% wzrost komórek plazmatycznych w biopsji aspiracyjnej i trepanacyjnej szpiku kostnego, który reprezentuje absolutny wzrost o co najmniej 10%,</li> <li>stanowczy wzrost wielkości obecnych zmian kostnych lub szpiczaków mnogich w tkankach miękkich,</li> <li>obecność nowych litycznych zmian kostnych lub szpiczaków mnogich w tkankach miękkich,</li> <li>wystąpienie hiperkalcemii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%)</li> <li>OR (95% CI)*</li> <li>Znamiennosc statystyczna (p)</li> </ul>

\*Kiedy wynik parametru OR był istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ) dodatkowo wykonywano również obliczenia parametrów RB (95% CI) dla pozytywnych punktów końcowych, RR (95% CI) dla negatywnych punktów końcowych oraz parametry względne NNT/NNH.

### 8.4.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

W badaniu *Rosiñol 2012* ocenianym punktem końcowym jest czas przeżycia wolny od progresji choroby. Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.  
**Hazard względny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD**  
*(Rosiñol 2012)*

Badanie	I	N	Mediana PFS (95% CI) w msc	HR (95% CI), p	GRADE
<b>Po indukcji</b>					
<i>Rosiñol 2012</i> <sup>^</sup> (II A)	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
<b>Po 2 latach od randomizacji ostatniego pacjenta*</b>					
<i>Rosiñol 2012</i> (II A)	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

I – interwencja, NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*);

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [*data on file*]

\*Mediana okresu obserwacji (ang. *follow up*) = 35,2 miesiąca

[Redacted content]



#### 8.4.1.1. Wskaźnik 1-letni oraz 2- i 3-letni przeżycia wolnego od progresji choroby

Dodatkowo, w badaniu *Rosiñol 2012* ocenie poddano również 1-letni wskaźnik PFS oraz 2- i 3-letni wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby.

Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.  
Wskaźnik 1-letni oraz 2- i 3-letni przeżycia wolnego od progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	% (95% CI)	HR (95% CI)	GRADE
<i>Rosiñol 2012</i> <sup>^</sup> (II A)	<b>1-letnie PFS</b>				
	■	■	■	■	■
	■	■	■		
	<b>2-letnie PFS</b>				
	■	■	■	■	■
	■	■	■		
	<b>3-letnie PFS</b>				
	■	■	■	■	■
	■	■	■		

I – interwencja;

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [*data on file*]

■
■
■
■
■
■
■
■

#### 8.4.2. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Autorzy próby klinicznej *Rosiñol 2012* poddali ocenie całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*), szacowany od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu lub ostatniej wizyty. Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 41.**  
**Hazard względny czasu całkowitego przeżycia; populacja ITT; VTD vs. TD (Rosiñol 2012)**

Badanie	I	N	Mediana OS (95% CI) w msc	HR (95% CI), p	GRADE
Rosiñol 2012 <sup>^</sup> (II A)	Po indukcji				
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

I – interwencja, NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*)  
<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [*data on file*]

[Redacted content]

#### 8.4.2.1. Wskaźnik 6-miesięczny, 1-letni oraz 2- i 3-letni przeżycia całkowitego

W badaniu *Rosiñol 2012* analizowano również odsetki pacjentów, którzy dla 6-miesięcznego, 1-letniego oraz 2- i 3-letniego okresu obserwacji uzyskali przeżycie całkowite.

W tabeli zamieszczono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 42.**  
**Wskaźnik 6-miesięcznego, 1-letniego oraz 2- i 3-letniego przeżycia całkowitego; populacja ITT; populacja ITT; VTD vs. TD (Rosiñol 2012)**

Badanie	I	N	% (95% CI)	HR (95% CI)	GRADE
Rosiñol 2012 <sup>^</sup> (II A)	6-miesięczny OS				
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	1-letnie OS				
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

Badanie	I	N	% (95% CI)	HR (95% CI)	GRADE
<b>2-letnie OS</b>					
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
<b>3-letnie OS</b>					
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

[Redacted text]

#### 8.4.3. Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)

Punktem końcowym ocenianym w próbie klinicznej *Rosiñol 2012* był czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) definiowany jako czas od daty randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby. Analiza została przedstawiona dla populacji ITT. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 43.  
Hazard względny czasu do wystąpienia progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	Mediana TTP (95% CI) w msc	HR (95% CI), p	GRADE
<i>Rosiñol 2012</i> <sup>^</sup> (II A)	VTD	■	■	■	■
	TD	■	■		

I – interwencja, NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*);  
<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [*data on file*]

Obliczony przez autorów badania hazard względny wynosi 0,64 (95% CI: 0,44; 0,93), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie VTD stanowi 64% tego prawdopodobieństwa w grupie TD. Wynik wykazał znamienność statystyczną ( $p < 0,017$ ) na korzyść ocenianej interwencji.

[Redacted text]

#### 8.4.3.1. Wskaźnik 1-roczy oraz 2- i 3-letni czasu do wystąpienia progresji choroby

W próbie klinicznej *Rosiñol 2012* ocenie poddano 1-roczy oraz 2- i 3-letnie wskaźnik TTP. Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.  
Wskaźnik 1-roczy oraz 2- i 3-letni czasu do wystąpienia progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	% (95% CI)	HR (95% CI)	GRADE
<i>Rosiñol 2012</i> <sup>^</sup> (II A)	<b>1-roczyne TTP</b>				
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	<b>2-letnie TTP</b>				
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	<b>3-letnie TTP</b>				
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

I – interwencja

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [*data on file*]

■
■
■
■
■
■
■
■
■

#### 8.4.4. Czas trwania neutropenii (DN)

W eksperymencie *Rosiñol 2012* przedstawiono informacje dotyczące czasu trwania neutropenii. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.  
Mediana czasu trwania neutropenii (DN) w dniach; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	Mediana czasu trwania DN (95% CI) w dniach	GRADE
<i>Rosiñol 2012 (II A)</i>	VTD	103	12,0 (bd)	średnia #
	TD	79	12,0 (bd)	

I – interwencja

#Analiza ITT niezachowana. Wyniki przedstawione dla populacji pacjentów, u których przeprowadzono auto-SCT

W eksperymencie *Rosiñol 2012* mediana liczby dni, w których występuje neutropenia ( $ANC < 0,5 \times 10^9/L$ ) jest taka sama w obu porównywanych grupach i wynosi 12 dni.

#### 8.4.5. Czas trwania trombocytopenii (DT)

W eksperymencie klinicznym *Rosiñol 2012* ocenianym punktem końcowym był czas trwania trombocytopenii definiowany jako czas, w którym występuje trombocytopenia tj. poziom płytek krwi  $< 50 \times 10^9/L$ . W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 46.  
Mediana czasu trwania trombocytopenii w dniach (po przeprowadzeniu auto-SCT; populacja pacjentów, którzy przeszli auto-SCT; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*))

Badanie	I	N	Mediana czasu trwania DT (95% CI) w dniach	GRADE
<i>Rosiñol 2012 (II A)</i>	VTD	103	14,0 (bd)	średnia #
	TD	79	17,0 (bd)	

I – interwencja

#Analiza ITT niezachowana. Wyniki przedstawione dla populacji pacjentów, u których przeprowadzono auto-SCT

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że mediana liczby dni, w których występuje trombocytopenia ( $PLT < 50 \times 10^9/L$ ) jest mniejsza w grupie VTD (14 dni) w porównaniu do grupy kontrolnej TD (17 dni).

#### 8.4.6. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)

We włączonym eksperymencie *Rosiñol 2012* przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia u pacjentów odpowiedzi na leczenie ogółem definiowanej według kryteriów *European Group for Bone and Marrow Transplantation (EBMT)* jako suma odpowiedzi: CR+nCR+PR.

W tabeli poniżej umieszczono dane dotyczące omawianego punktu końcowego.

Tabela 47.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem; populacja ITT; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Rosiñol 2012<sup>^</sup> (II A)</i>	Po leczeniu indukcyjnym						
	Po przeszczepie auto-SCT						

I – interwencja;

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [data on file]

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych



[Redacted text block]

#### 8.4.7. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

W badaniu *Rosifinol 2012* poddano ocenie liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*, CR) po leczeniu indukcyjnym oraz po przeprowadzeniu auto-SCT. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie; VTD vs. TD (Rosinól 2012)

P	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<b>Po leczeniu indukcyjnym</b>								
ITT <sup>^</sup>	Rosinól 2012 (II A)	VTD	■	██████	█	█	██	██
		TD	■	██████	█	█	██	██
<b>Po przeprowadzeniu auto-SCT</b>								
ITT <sup>^</sup>	Rosinól 2012 (II A)	VTD	■	██████	█	█	██	██
		TD	■	██████	█	█	██	██
&	Rosinól 2012 (II A)	VTD	■	██████	█	█	██	██
		TD	■	██████	█	█	██	██

P – populacja, I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

& Pacjenci, którzy przeszli przeszczep auto-SCT, dane podane w publikacji pełnotekstowej Rosinól 2012;

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [data on file]

#Analiza ITT niezachowana. Wyniki przedstawione dla populacji pacjentów, u których przeprowadzono auto-SCT

<sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

[Redacted content]

#### 8.4.8. Prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR)

W eksperymencie *Rosiñol 2012* włączonym do niniejszego opracowania oceniano punkt końcowy, jakim był odsetek pacjentów, u których wystąpiła prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR). W tabeli umieszczono szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego

Tabela 49.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Rosiñol 2012</i> <sup>^</sup> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Po przeprowadzeniu auto-SCT						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [*data on file*]

<sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

[Redacted text block]

#### 8.4.9. Wskaźnik całkowitej i prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR/nCR)

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia wskaźnika CR/nCR określonej zgodnie z kryteriami EBMT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia CR/nCR; populacja ITT; VTD vs. TD (Rosinól 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Rosinól 2012 <sup>^</sup> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	VTD	■	■	■	■	■	■
	TD	■	■	■	■	■	■
	Po przeprowadzonym auto-SCT						
	VTD	■	■	■	■	■	■
	TD	■	■	■	■	■	■

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [data on file]

<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 8.4.10. Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR)

W badaniu *Rosiñol 2012* oceniano odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) definiowanej według kryteriów *Uniform Response Criteria for MM* (spadek stężenia białka M o 90% oraz 24-godzinne wydalanie białka M z moczu mniejsze niż 100 mg). W tabeli zamieszczono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego jedynie po okresie indukcji.

**Tabela 51.**  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie po terapii indukcyjnej; populacja ITT; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Rosiñol 2012</i> (II A)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

[Redacted text block]



#### 8.4.11. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie określonej zgodnie z kryteriami *European Group for Bone and Marrow Transplantation* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Rosiñol 2012</i> <sup>^</sup> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Po przeprowadzeniu auto-SCT						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [*data on file*]

#### 8.4.12. Minimalna odpowiedź na leczenie (MR)

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Rosiñol 2012</i> <sup>^</sup> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Po przeprowadzeniu auto-SCT						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

\*\*Obliczono metodą Peto

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [*data on file*]

#### 8.4.13. Brak zmian (ang. *no change*)

W próbie klinicznej *Rosiñol 2012* wśród analizowanych punktów końcowych oceniano liczbę i odsetki pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów minimalnej odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby, czyli punkt końcowy określony jako tzw. „brak zmian” (ang. *no change*).

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia braku zmian; populacja ITT; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Rosiñol 2012</i> <sup>^</sup> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Po przeprowadzeniu auto-SCT						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\* Obliczono metodą Peto;  
^Dane pochodzące z protokołu do badania [*data on file*]

#### 8.4.14. Stabilizacja choroby (SD)

W próbie klinicznej *Rosiñol 2012* poddano ocenie odsetek pacjentów, u których na skutek zastosowanego leczenia wystąpiła stabilizacja choroby (SD, ang. *stable disease*). Autorzy badania nie przedstawili definicji omawianego punktu końcowego.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których po leczeniu bortezomibem podawanym w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem lub schematem TD nie odnotowano żadnych zmian w postępie choroby.

**Tabela 55.**  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia stabilizacji choroby po terapii indukcyjnej; populacja ITT; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Rosiñol 2012</i> (II A)	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników z badania *Rosiñol 2012* iloraz szans wystąpienia stabilizacji choroby po zastosowanej terapii indukcyjnej wynosi 0,49 (95% CI: 0,17; 1,29) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 8.4.15. Progresja choroby (PD)

W badaniu *Rosiñol 2012* oceniano liczbę i odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowanym leczeniu indukcyjnym oraz po przeprowadzonym przeszczepieniu komórek macierzystych. Należy podkreślić, że autorzy badania nie przedstawili definicji omawianego punktu końcowego. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 56.**  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Rosiñol 2012</i> <sup>^</sup> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Po przeprowadzeniu auto-SCT						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Obliczono metodą Peto;

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [*data on file*]

<sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

Obliczone ilorazy szans wystąpienia progresji choroby wynoszą 0,21 (95% CI: 0,08; 0,50) po leczeniu indukcyjnym oraz 1,91 (95% CI: 0,20; 18,55) po przeprowadzonym przeszczepieniu. Jedynie iloraz szans dla omawianego punktu końcowego po zastosowanej terapii indukcyjnej wykazuje znamienność statystyczną. A zatem, szansa wystąpienia progresji choroby w grupie leczonej schematem VTD stanowi 21% analogicznej szansy w grupie kontrolnej TD. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla omawianego punktu końcowego po zastosowanym leczeniu indukcyjnym obliczono dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative risk*; ryzyko względne) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).

Obliczone ryzyko względne po zastosowanej terapii indukcyjnej jest równe 0,26 (95% CI: 0,13; 0,53). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie leczonej schematem VTD stanowi 26% tego prawdopodobieństwa w grupie TD. Uzyskany wynik świadczy o uzyskaniu znamienności statystycznej na korzyść ocenianej interwencji. NNT ma wartość 6 (95% CI: 4; 11), dlatego też lecząc 6 pacjentów VTD, zamiast TD przez okres leczenia indukcyjnego uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku progresji choroby. Biorąc pod uwagę niską górną granicę przedziału ufności dla parametru NNT można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

## 8.5. Profil bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa, które analizowano w badaniu *Rosíñol 2012* zostały przedstawione dla populacji *safety analysis set*, zdefiniowanej odrębnie dla fazy indukcji leczenia oraz dla fazy przeszczepu. Populacja *safety analysis set* (SAS) obejmuje wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy odpowiednio otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia indukcyjnego lub przeprowadzono u nich przeszczepienie komórek macierzystych (auto-SCT).

A zatem, w ocenie większości punktów końcowych nie została zachowana analiza ITT. Należy jednak podkreślić, iż w przypadku fazy indukcyjnej liczba pacjentów uwzględniona w analizie SAS jest zbliżona do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie ITT (nie uwzględniono 1 pacjenta z grupy TD). Analizę ITT zachowano w przypadku oceny: zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych tzw. szczególnego zainteresowania (dotyczy neuropatii obwodowej) oraz w ocenie pólpaśca.

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events* wersja 3.0 (CTCAE). W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia. Należy podkreślić, iż we włączonym badaniu poddano ocenie przede wszystkim częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych przede wszystkim po zastosowanym leczeniu indukcyjnym.

Zdarzenie niepożądane AEs (ang. *adverse events*) zostało zdefiniowane, jako każde zdarzenie natury medycznej wywołujące negatywne skutki u uczestnika badania klinicznego, któremu podano badany produkt leczniczy, niekoniecznie związane przyczynowo ze stosowanym lekiem. Zdarzenia niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1.

### 8.5.1. Zgony

W badaniu *Rosíñol 2012* analizowano wystąpienie zgonów ogółem z podziałem na okres po zastosowanej indukcji oraz po przeprowadzonym przeszczepie. Dodatkowo analizowano również



częstość wystąpienia zgonów mających miejsce podczas dwóch pierwszych miesięcy oraz zgony, które wystąpiły w ciągu 30 dni od pierwszej dawki leczenia indukcyjnego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

### 8.5.1.1. Podczas leczenia indukcyjnego

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia omawianego punktu końcowego po zastosowanym leczeniu indukcyjnym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zgonu; VTD vs. TD (Rosinol 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Rosinol 2012 (II A)	Zgony ogółem <sup>^</sup>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Zgony, które wystąpiły w ciągu pierwszych 2 miesięcy						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	Zgony, które wystąpiły w ciągu 30 dni od pierwszej dawki leczenia indukcyjnego <sup>^</sup>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Obliczono metodą Peto;

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [data on file]

#Wyniki przedstawione na populację safety analysis set (SAS). Liczba pacjentów uwzględniona w analizie jest zbliżona do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie ITT (nie uwzględniono 1 pacjenta z grupy TD)

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■



### 8.5.1.2. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)

Szczegółowe dane dotyczące częstości wystąpienia zgonów po zastosowanym autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zgonu po przeprowadzeniu auto-SCT; VTD vs. TD (Rosiniol 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Obliczono metodą Peto;

#Wyniki przedstawione na populację *safety analysis set* (SAS). Liczba pacjentów uwzględniona w analizie jest zbliżona do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie ITT (nie uwzględniono 1 pacjenta z grupy TD)

### 8.5.2. Rezygnacje z leczenia (ang. *treatment discontinuations*)

W badaniu *Rosiniol 2012* poddano ocenie częstość ogólnej rezygnacji pacjentów z leczenia, jak również z wyszczególnieniem przyczyn odnotowanych rezygnacji (tj. np. z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, progresji choroby, decyzji badacza etc.). Wyniki przedstawiono zarówno po fazie indukcji, jak również po fazie auto-SCT.

#### 8.5.2.1. Po leczeniu indukcyjnym

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego ocenianego podczas zastosowanego leczenia indukcyjnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z leczenia w czasie indukcji; VTD vs. TD (Rosiniol 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Rosiniol 2012</i> (II A)	Ogółem^^						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Z powodu wystąpienia toksyczności						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Z powodu zdarzeń niepożądanych^^						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<b>Z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem^^</b>							
<b>Z powodu progresji choroby^^</b>							
<b>Z powodu zgonu^^</b>							
<b>Z powodu wycofania zgody na udział w badaniu^^</b>							
<b>Z powodu decyzji badacza^^</b>							
<b>Z powodu wystąpienia neuropatii obwodowej</b>							
<b>Z innych lub nieznanych przyczyn^^</b>							
	TD	126	1 (1,0)				

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Obliczono metodą Peto

^ Dwie z nich wymagały przerwania leczenia w 5. i 6. cyklu

^^Dane pochodzące z protokołu do badania [data on file]

#Wyniki przedstawione na populację *safety analysis set* (SAS). Liczba pacjentów uwzględniona w analizie jest zbliżona do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie ITT (nie uwzględniono 1 pacjenta z grupy TD)

<sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

[Redacted content]

### 8.5.2.1. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego ocenianego po zastosowanym autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z leczenia po przeszczepie; VTD vs. TD (Rosillo 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Rosillo 2012 <sup>^</sup> (II A)	<b>Ogółem</b>						
	<b>Z powodu zdarzeń niepożądanych</b>						
	<b>Z powodu progresji choroby</b>						
	<b>Z powodu zgonu</b>						
	<b>Z powodu wycofania zgody na udział w badaniu</b>						
	<b>Z powodu utraty z okresu obserwacji (ang. follow-up)</b>						
<b>Z innych lub nieznanych przyczyn</b>							

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Obliczono metodą Peto;

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [data on file]

#Populacja ITT nie została zachowana. Wyniki podano dla pacjentów, którzy otrzymali autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT)

[REDACTED]

### 8.5.3. Zdarzenia niepożądane TEAE

Autorzy analizowanej próby klinicznej *Rosíñol 2012* oceniali częstość wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia indukcyjnego (ang. *treatment-emergent adverse events*):

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. *treatment-emergent drug-related adverse events*),
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *treatment-emergent serious adverse events*),
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. *treatment-emergent serious drug-related adverse events*);
- zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia według NCI-CTCAE,
- zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia według NCI-CTCAE,
- zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia według NCI-CTCAE,
- zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia według NCI-CTCAE związane z zastosowanym leczeniem.

Szczegółowe dane przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 61.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowanym leczeniu indukcyjnym; VTD vs. TD (Rosiñol 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
Rosiñol 2012 <sup>^</sup> (II A)	<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	<b>Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	<b>Zdarzenia niepożądane w 3 stopniu nasilenia</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	<b>Zdarzenia niepożądane w 4 stopniu nasilenia</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	<b>Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia związane z zastosowanym leczeniem</b>						
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [data on file]

#Wyniki przedstawione na populację *safety analysis set* (SAS). Liczba pacjentów uwzględniona w analizie jest zbliżona do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie ITT (nie uwzględniono 1 pacjenta z grupy TD)



[Redacted text block]

#### 8.5.4. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem według MedDRA

Autorzy analizowanej próby klinicznej *Rosiñol 2012* oceniali częstość wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ang. *treatment-emergent drug-related adverse events*) występujących u co najmniej 2% oraz pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem występujących u co najmniej 2% oraz pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1; VTD vs. TD (Rosinol 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
Rosinol 2012 <sup>^</sup> (II A)	Zaburzenia układu nerwowego						
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
	Zaburzenia naczyniowe						
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
	Zaburzenia oczu						
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
	Zaburzenia psychiczne						
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Obliczono metodą Peto;

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [data on file]

#Wyniki przedstawione na populację *safety analysis set* (SAS). Liczba pacjentów uwzględniona w analizie jest zbliżona do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie ITT (nie uwzględniono 1 pacjenta z grupy TD);

<sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

[Redacted content]

### 8.5.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane według MedDRA

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *treatment-emergent serious adverse events*) występujących u co najmniej 2% pacjentów oraz pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1.

Tabela 63.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1 oraz występujących u co najmniej 2% pacjentów; VTD vs. TD (*Rosiñol 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Rosiñol 2012 (II A)^^</i>	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
	Zaburzenia układu nerwowego						
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
	Zaburzenia naczyniowe						
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Zaburzenia układu moczowego i nerek							
Zaburzenia układu odpornościowego							

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Obliczono metodą Peto

^Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych (M-H\*);

^^Dane pochodzące z protokołu do badania [*data on file*]

#Wyniki przedstawione na populację *safety analysis set* (SAS). Liczba pacjentów uwzględniona w analizie jest zbliżona do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie IIT (nie uwzględniono 1 pacjenta z grupy TD)

### 8.5.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem według MedDRA

Autorzy analizowanej próby klinicznej *Rosiñoł 2012* oceniali częstość wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ang. *treatment-emergent serious drug-related adverse events*) występujących u co najmniej 2% oraz pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem występujących u co najmniej 2% oraz pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1; VTD vs. TD (*Rosiñoł 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Rosiñoł 2012</i> <sup>^</sup> (II A)	Zaburzenia układu nerwowego						
	Zaburzenia naczyniowe						
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Obliczono metodą Peto;

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [*data on file*]

# Wyniki przedstawione na populację *safety analysis set* (SAS). Liczba pacjentów uwzględniona w analizie jest zbliżona do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie ITT (nie uwzględniono 1 pacjenta z grupy TD)

### 8.5.1. Zdarzenia niepożądane według MedDRA

W badaniu *Rosiñoł 2012* poddano ocenie częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ang. *treatment-emergent adverse events*) pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów



MedDRA 13.1., występujących w czasie leczenia indukcyjnego u co najmniej 10%. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, występujących w czasie leczenia indukcyjnego u co najmniej 10%; VTD vs. TD (Rosiniol 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Rosiniol 2012 <sup>^</sup> (II A)	Zaburzenia układu nerwowego						
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Dane pochodzące z protokołu do badania [data on file]

#Wyniki przedstawione na populację *safety analysis set* (SAS). Liczba pacjentów uwzględniona w analizie jest zbliżona do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie ITT (nie uwzględniono 1 pacjenta z grupy TD)

[Redacted content]

### 8.5.2. Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących w 3. lub 4. stopniu nasilenia według NCI-CTCAE. Dla omawianego punktu końcowego wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT (ang. *intention to treat*).



Tabela 66.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia według NCI-CTCAE; populacja ITT; VTD vs. TD (Rosiniol 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Rosiniol 2012 (II A)	Neutropenia w 3. lub 4. stopniu						
	Trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu						
	Zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna w 3. lub 4. stopniu						
Zakażenia w 3. lub 4. stopniu							
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w 3. lub 4. stopniu							

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

[Redacted text block]

### 8.5.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu Rosiniol 2012 poddano ocenie częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych tzw. szczególnego zainteresowania tj. neuropatia obwodowa oraz zdarzeń oddechowych. Wyniki przedstawiono zarówno po fazie indukcji, jak również po fazie auto-SCT.

#### 8.5.3.1. Po leczeniu indukcyjnym

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 67.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego zdarzeń szczególnego zainteresowania tj. neuropatia obwodowa oraz zdarzenia oddechowe; VTD vs. TD (Rosiniol 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Rosiniol 2012 (II A)	Neuropatia obwodowa ogółem^^&						

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<b>Neuropatia obwodowa w 3. stopniu nasilenia</b>							
<b>Neuropatia obwodowa w 4. stopniu nasilenia</b>							
<b>Neuropatia obwodowa w ≥ 3 stopniu nasilenia</b>							
<b>Zdarzenia oddechowe w ≥3 stopniu nasilenia<sup>^^</sup></b>							

I – interwencja, \*Obliczone na podstawie dostępnych danych \*\*Obliczono metodą Peto;

&Uwzględnia wystąpienie takich rodzajów neuropatii jak: obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa oraz polineuropatia

<sup>^^</sup> Dane pochodzące z protokołu do badania [data on file].

#Wyniki przedstawione na populację *safety analysis set* (SAS). Liczba pacjentów uwzględniona w analizie jest zbliżona do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie ITT (nie uwzględniono 1 pacjenta z grupy TD);

<sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

[Redacted content]

### 8.5.3.2. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego ocenianego po zastosowanym autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia po auto-SCT zdarzeń szczególnego zainteresowania tj. neuropatia obwodowa oraz zdarzenia oddechowe; VTD vs. TD (Rosiñol 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<b>Neuropatia obwodowa ogółem&amp;</b>							
<b>Neuropatia obwodowa w ≥3 stopniu nasilenia</b>							

Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<b>Zdarzenia oddechowe w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia</b>							

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

&Uwzględnia wystąpienie takich rodzajów neuropatii jak: obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa oraz polineuropatia

^Dane pochodzące z protokołu do badania [data on file]

#Analiza ITT niezachowana. Wyniki przedstawione dla populacji pacjentów, u których przeprowadzono auto-SCT

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 9. WYNIK ANALIZY GŁÓWNEJ: CYKLOFOSFAMID PODAWANY Z TALIDOMIDEM I DEKSAMETAZONEM (SCHEMAT CTD) W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM CVAD (CYKLOFOSFAMID + WINKRYSTYNA+ DOKSORUBICYNA+ DEKSAMETAZON)

### 9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, badanie kliniczne (podtyp II A) *Morgan 2010* spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym oceniano efektywność kliniczną cyklofosfamidu podawanego łącznie z talidomidem i deksametazonem w porównaniu ze schematem CVAD (cyklofosfamid/winkrystyna/dokсорubicyna/deksametazon) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

W tej części raportu oceniano przede wszystkim punkty odnalezione w badaniach włączonych do porównania VD vs. VAD oraz VTD vs. TD.

Włączone do analizy badanie kliniczne jest randomizowanym, eksperymentem przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano maskowania (*ang. open-label*).

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanych prób klinicznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70.  
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Morgan 2012*)

Badanie		<i>Morgan 2012 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		3*
Liczba ośrodków		121 ośrodków (brak informacji o ich lokalizacji)
Metodyka	Rodzaj badania	Randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A).
	Opis randomizacji	Randomizacja - losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych za pomocą minimalizacji ze stratyfikacją na: ośrodek prowadzący leczenie, poziom hemoglobiny, poziom kreatyniny w surowicy, poziom płytek.
	Zaślepienie	Brak. Badanie typu open-label.
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>non-inferiority</i> wskazującej, że schemat CTD jest nie gorszy niż CVAD.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);</li> <li>▪ Przeżycie Całkowite (OS);</li> <li>▪ Odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR);</li> <li>▪ Całkowita odpowiedź na leczenie (CR);</li> <li>▪ Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR);</li> <li>▪ Częściowa odpowiedź na leczenie (PR);</li> <li>▪ Minimalna odpowiedź na leczenie (MR);</li> </ul>



Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Progresa choroby (PD);</li> <li>▪ Brak zmian;</li> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Działania niepożądane występujące w 3 lub 4 stopniu nasilenia;</li> <li>▪ Niewydolność lub uszkodzenie nerek;</li> <li>▪ Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe;</li> <li>▪ Wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej.</li> </ul>
<b>Populacja ITT</b>	Zachowana
<b>Informacje o utracie pacjentów z badania</b>	Z grupy leczonej schematem CTD 7 osób nie przyjęło leczenia z następujących powodów: inne (6 osób), brak informacji (1 osoba). W grupie leczonej schematem CVAD leczenia nie przyjęło 16 osób ze względu na: zgon przed rozpoczęciem leczenia (4 osoby), inne (8 osób), brak informacji (4 osoby).
<b>Źródła finansowania</b>	<p style="text-align: center;"><i>Experimental Cancer Medicine Centre (ECMC)</i> <i>Medical Research Council (MRC)</i> <i>National Institute for Health Research Cancer Research Network (NCRN)</i></p>
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Morgan 2012 (wraz z załącznikiem) [7]</i>
<b>Identyfikator badania</b>	<i>MRC Myeloma IX</i>

\* Badanie uzyskało 3 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad, świadcząc o średniej wiarygodności badania

CTD – cyklofosfamid + talidomid + deksametazon; CVAD – cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon

**Tabela 71.**  
**Przeptyw pacjentów w badaniu (Morgan 2010)**

Badanie	Przeptyw pacjentów w badaniu	Skryning: N = 1114 → Randomizacja: N = 1111	
		CTD [N = 555]	CVAD [N = 556]
<b>Morgan 2012 (II A)</b>	<b>INDUKCJA</b>		
	Liczba pacjentów, poddanych procesowi randomizacji, N	555	556
	Liczba pacjentów, która otrzymała leczenie, n	548	540
	Liczba pacjentów, która nie otrzymała leczenia, n	7	16
	Liczba pacjentów uwzględniona w analizie skuteczności, n	555	556
	<b>Przeszczepienie komórek macierzystych (auto-SCT)</b>		
	Liczba pacjentów uwzględniona w analizie skuteczności, n	370	379
	<b>Przeszczepienie komórek macierzystych (auto-SCT)</b>		
	Liczba pacjentów, która przyjęła auto-SCT, n	197	184

CTD – cyklofosfamid/talidomid/deksametazon;

CVAD – cyklofosfamid/winkrystyna/doksorubicyna/ deksametazon



## 9.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *Morgan 2012* przedstawiono poniżej.

Tabela 72.  
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*Morgan 2012*)

<i>Morgan 2012 (II A)</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• Nowo zdiagnozowany, uprzednio nieleczony, symptomatyczny szpiczak mnogi;</li> <li>• Pacjenci kwalifikujący się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-SCT);</li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cięża;</li> <li>• Bezobjawowy szpiczak mnogi;</li> <li>• Pojedynczy szpiczak mnogi kości lub pozaszpiczakowa postać szpiczaka,</li> <li>• Wcześniejszy lub współistniejący, aktywny nowotwór;</li> <li>• Ostra niewydolność nerek.</li> </ul>

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego *Morgan 2012* zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy. Uwzględnione w badaniu kryteria włączenia pacjentów do omawianego eksperymentu są zgodne z populacją docelową rozpatrywaną w niniejszym raporcie tj. dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Morgan 2012* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73.  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Morgan 2012*)

Parametr	<i>Morgan 2012 (II A)</i>		
	CTD	CVAD	
Liczebność populacji zrandomizowanej, N	555	556	
Wiek w latach, średnia [zakres]	59 [33-78]	59 [31-74]	
Mężczyźni, n (%)	344* (62)*	348* (62,6)*	
Kobiety, n (%)	211 (38)	208 (37,4)	
Stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy mg/L, średnia [zakres]	3,9 [0,1-114,1]	4,1 [0,1-66,0]	
Ocena stopnia zaawansowania choroby według międzynarodowego systemu (ISS <sup>^</sup> ), n (%)	I	151 (27,2)	124 (22,3)
	II	189 (34,1)	191 (34,1)
	III	160 (28,8)	183 (32,9)
	Brak danych	55 (9,9)	58 (10,4)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> *International Staging System*

CTD – cyklofosfamid/talidomid/deksametazon;

CVAD – cyklofosfamid/winkrystyna/doksorubicyna/ deksametazon

Na podstawie powyższej charakterystyk osób włączonych do badania *Morgan 2012* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych. Warto jednak zauważyć, że w grupie otrzymującej CTD włączono więcej pacjentów z I oraz mniej osób z III stopniem zaawansowania choroby w porównaniu do grupy kontrolnej (CVAD).

Procesowi randomizacji poddano 1 111 pacjentów: 555 do grupy stosującej cyklofosfamid plus talidomid plus deksametazon oraz 556 pacjentów do grupy CVAD. Średnia wieku pacjentów uczestniczących w ocenianej próbie klinicznej wynosił 59 lat [zakres: 31-78]. W eksperymencie ogółem brało udział nieco więcej mężczyzn (62%) niż kobiet. Nie odnotowano także różnic pomiędzy analizowanymi grupami w charakterystycznych dla omawianej jednostki chorobowej wskaźnikach biochemicznych (stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny). Warto mieć na uwadze, że do badania *Morgan 2012* włączono niewielki odsetek pacjentów w wieku powyżej 70 r.ż. (n=17, 1,5%), z czego 9 osób zostało włączonych do grupy otrzymującej schemat CTD, a 8 osób otrzymywało CVAD. Łącznie 749 pts (67,4%) otrzymało chemioterapię dużymi dawkami połączoną z przeszczepieniem komórek macierzystych (auto-SCT), z tego 3 osoby (2 pts w grupie CTD oraz 1 pts w grupie CVAD) były w wieku powyżej 70 r.ż. Średnia wieku osób, którzy przeszli chemioterapię dużymi dawkami wyniosła 58 lat.

### 9.3. Opis interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 74.  
Charakterystyka interwencji (*Morgan 2012*)

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Okres obserwacji
<i>Morgan 2012 (II A)</i>	CTD	<p><b>Cyklofosfamid (C):</b> podawany w dawce 500 mg/tydzień;</p> <p><b>Talidomid (T):</b> podawany w dawce 100 mg/dzień, a gdy był dobrze tolerowany jego dawka była podnoszona do 200 mg/dzień;</p> <p><b>Deksametazon (D):</b> podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1-4 i 12-15;</p> <p>Cykle 21-dniowe; podawano do 6 cykli.</p>	<p>cyklofosfamid: doustnie (p.o.)</p> <p>talidomid: doustnie (p.o.)</p> <p>deksametazon: doustnie (p.o.)</p>	Mediana okresu obserwacji (ang. follow up): 47,0 msc
	CVAD	<p><b>Cyklofosfamid (C):</b> podawany w dawce 500 mg/tydzień;</p> <p><b>Winkrystyna (V):</b> podawana w dawce 0,4 mg/dzień;</p> <p><b>Dokсорubicyna (A):</b> podawana w dawce 9 mg/m<sup>2</sup>/dzień przez 4 dni;</p> <p><b>Deksametazon (D):</b> podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1-4 i 12-15;</p>	<p>cyklofosfamid: doustnie (p.o.)</p> <p>winkrystyna: doustnie (p.o.)</p> <p>deksametazon: doustnie (p.o.)</p> <p>dokсорubicyna: ciąży wlew dożylny (i.v.)</p>	

Należy podkreślić, iż w omawianej próbie klinicznej wszyscy zrandomizowani pacjenci na początku badania otrzymywali kłodronian sodu (w dawce 1600 mg/dzień) oraz kwas zoledronowy (w dawce 4 mg każdego 21-28 dnia cyklu) do momentu wystąpienia progresji choroby.

Cyklofosfamid oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) były zalecane jako terapia przygotowująca przed przeprowadzeniem przeszczepu komórek macierzystych (auto-SCT) oraz założono, że wpływ tej mobilizacji był taki sam między ramionami.

#### 9.4. Skuteczność kliniczna

We włączonym do przeglądu badaniu (*Morgan 2012*) wyniki dla głównego punktu końcowego z zakresu skuteczności klinicznej – odpowiedź na leczenie, przedstawiono po leczeniu indukcyjnym dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów biorących udział w badaniu oraz po zastosowaniu chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem komórek macierzystych (auto-SCT, ang. *autologous stem-cell transplantation*). W przypadku pozostałych głównych punktów końcowych badania: czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego wyniki przedstawiono dla populacji PPA (ang. *per-protocol*), definiowanej jako analiza zgodna z zastosowanym leczeniem, które otrzymali badani.

Ponadto, w badaniu *Morgan 2012* podano informacje, że w ramach badania oceniano również jakość życia, która była raportowana osobno, jednak na chwilę obecną nie zidentyfikowano publikacji uwzględniających te dane.

W badaniu *Morgan 2012* w ocenie skuteczności leczenia wykorzystano zaktualizowane kryteria zaproponowane przez *European Group for Bone and Marrow Transplantation* (EBMT). Retrospektywnie w celu oceny odpowiedzi na leczenie w ramach publikacji pełnotekstowej *Morgan 2012* wykorzystano również modyfikację kryteriów IURC (ang. *International uniform response criteria*). Zastosowana modyfikacja uwzględniała zdefiniowanie: minimalnej odpowiedzi na leczenie.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z publikacji pełnotekstowej do badania o akronimie *MRC Myeloma IX – Morgan 2012*.

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych zawarte w badaniu *Morgan 2012* przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 75.  
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Morgan 2012)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)</b> <i>Progression-free survival</i>	Definiowany jako czas od początkowej randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana w msc [zakres],</li> <li>▪ HR (95% CI),</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Czas przeżycia całkowitego (OS)</b> <i>Overall survival</i>	Definiowany jako czas od momentu randomizacji do daty zgonu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana [zakres],</li> <li>▪ HR (95% CI),</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)</b> <i>Overall response rate</i>	Definiowana jako osiągnięcie co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie; oceny dokonano po leczeniu indukcyjnym oraz 100 dni po przeprowadzeniu auto-SCT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%),</li> <li>▪ OR (95% CI)*</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</b> <i>Complete response</i>	Definiowana jako negatywny wynik immunofiksacji w surowicy/ moczu, brak plazmacytów w tkankach miękkich oraz mniej niż 5% komórek plazmatycznych w szpiku kości.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%),</li> <li>▪ OR (95% CI)*</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR)</b> <i>Very good partial response</i>	Definiowana jako przypadki negatywnych immunofiksacji bez dostępnych próbek szpiku kości.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%),</li> <li>▪ OR (95% CI)*</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</b> <i>Partial response</i>	W badaniu nie podano definicji tego punktu końcowego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%),</li> <li>▪ OR (95% CI)*</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Minimalna odpowiedź na leczenie (MR)</b> <i>Minimal response</i>	Definiowana jako 25-49% redukcja poziomu stężenia białka M w surowicy oraz 50-89% redukcja 24 godzinowego wydzielania lekkich łańcuchów immunoglobulinowych, która nadal utrzymywała się na poziomie 200mg/24h.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%),</li> <li>▪ OR (95% CI)*</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Brak zmian</b> <i>No change</i>	W badaniu nie podano definicji tego punktu końcowego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%),</li> <li>▪ OR (95% CI)*</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>
<b>Progresja choroby (PD)</b> <i>Disease progression</i>	W badaniu nie podano definicji tego punktu końcowego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%),</li> <li>▪ OR (95% CI)*</li> <li>▪ Znamienność statystyczna (p)</li> </ul>

\*Kiedy wynik parametru OR był istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ) dodatkowo wykonywano również obliczenia parametrów RB (95% CI) dla pozytywnych punktów końcowych, RR (95% CI) dla negatywnych punktów końcowych oraz parametry względne NNT/NNH.

#### 9.4.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

W badaniu *Morgan 2012* jednym z głównych punktów końcowych był czas przeżycia wolny od progresji choroby. Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76.

Hazard względny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; populacja PPA; CTD vs. CVAD (Morgan 2012)

Badanie	I	N	Mediana PFS (95% CI) w msc	HR (95% CI), p	GRADE
Morgan 2012 (II A)	Po leczeniu indukcyjnym				
	CTD	553	27,0 (24; 29)	0,94 (0,81; 1,09) p=0,56	średnia ^
	CVAD	540	25,0 (23; 26)		
	Po przeprowadzonym auto-SCT				
CTD	bd	34 (31; 37)	0,90 (0,74; 1,10) p=0,56	średnia ^	
CVAD	bd	33 (29; 36)			

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych,

^Analiza ITT niezachowana

Analizując dane zawarte w tabeli powyżej można zauważyć, iż mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była większa dla grupy leczonej cyklofosfamidem podawanym w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem (27 miesięcy po leczeniu indukcyjnym oraz 34 miesiące po przeprowadzonym przeszczepie komórek macierzystych) w porównaniu do grupy otrzymującej schemat CVAD (25 miesięcy po leczeniu indukcyjnym oraz 33 miesiące po auto-SCT).

Przedstawiony w badaniu Morgan 2012 hazard względny wystąpienia po leczeniu indukcyjnym udokumentowanej progresji choroby lub zgonu jest równy 0,94 (95% CI: 0,81; 1,10). Po przeprowadzonym przeszczepie komórek macierzystych hazard względny dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,90 (95% CI: 0,74; 1,10). W obu przypadkach uzyskane wyniki nie wykazały istotnej statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (w obu przypadkach nieskorygowany log rank wynosi p = 0,56).

#### 9.4.2. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Czas przeżycia całkowitego w badaniu Morgan 2012 stanowił jeden z głównych punktów końcowych. Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77.

Hazard względny czasu przeżycia całkowitego; populacja PPA; CTD vs. CVAD (Morgan 2012)

Badanie	I	N	Mediana OS (95% CI) w msc	HR (95% CI), p	GRADE
Morgan 2012 (II A)	Po leczeniu indukcyjnym				
	CTD	553	NR (61; NR)	0,92 (0,75; 1,13) p=0,29	średnia ^
	CVAD	540	63 (59; NR)		
	Po przeprowadzonym auto-SCT				
CTD	bd	NR (NR; NR)	0,82 (0,61; 1,12) p=0,20	średnia ^	
CVAD	bd	NR (67; NR)			

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych,

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

^Analiza ITT niezachowana

Mediana czasu przeżycia całkowitego dla grupy leczonej cyklofosfamidem podawanym w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem zarówno po leczeniu indukcyjnym, jak i zastosowaniu auto-SCT na chwilę raportowania wyników nie została osiągnięta. Podobna sytuacja



miała miejsce w grupie komparatora (CVAD) dla wyników po auto-SCT. Z kolei w grupie CVAD po leczeniu indukcyjnym mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi 63 msc.

Wartość hazardu względnego po leczeniu indukcyjnym w badaniu *Morgan 2012* jest równa 0,92 (95% CI: 0,75; 1,13), natomiast po zastosowaniu auto-SCT wynosi 0,82 (95% CI: 0,61; 1,12). W obu przypadkach uzyskane wyniki nie wykazały istotnej statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (nieskorygowany log rank po leczeniu indukcyjnym:  $p = 0,29$ ; po auto-SCT:  $p = 0,20$ ).

### 9.4.3. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)

W eksperymencie klinicznym *Morgan 2012* ostatnim z głównych punktów końcowych była odpowiedź na leczenie, oceniana na podstawie kryteriów EBMT. Analizowany punkt końcowy definiowany był jako osiągnięcie co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.

W tabeli poniżej umieszczono dane dotyczące omawianego punktu końcowego.

**Tabela 78.**  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem; CTD vs. CVAD (*Morgan 2012*)

P	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Po leczeniu indukcyjnym								
ITT	<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	555	458 (82,5)	1,91 (1,42; 2,57)	1,16 (1,09; 1,24)	9 (7;16)	wysoka
		CVAD	556	396 (71,2)				
Po przeprowadzonym auto-SCT								
-^	<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	370	339 (91,6)	1,22 (0,72; 2,08)	-	-	średnia^^
		CVAD	379	341 (90,0)				

P – populacja, I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

^ Pacjenci, którzy przeszli auto-SCT;

^^ Analiza ITT niezachowana

Dane zawarte w tabeli powyżej wskazują, iż odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie ogółem w grupie CTD był większy (82,5% po leczeniu indukcyjnym oraz 91,6% po auto-SCT) w stosunku do leczenia CVAD (ponad 71% po leczeniu indukcyjnym oraz 90% po auto-SCT).

Ilorazy szans obliczone dla wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem wynoszą odpowiednio 1,91 (95% CI: 1,42; 2,57) po leczeniu indukcyjnym oraz 1,22 (95% CI: 0,72; 2,08) po przeszczepieniu komórek macierzystych. W przypadku odpowiedzi na leczenie ogółem, która wystąpiła po leczeniu indukcyjnym uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść leczenia schematem CTD, natomiast w przypadku odpowiedzi na leczenie ocenianej po auto-SCT uzyskany wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. A zatem, szansa wystąpienia po leczeniu indukcyjnym omawianego punktu końcowego w grupie leczonej (CTD) jest 1,91 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie otrzymującej schemat CVAD.

Dla odpowiedzi na leczenie ogółem ocenianej po leczeniu indukcyjnym obliczono dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).

Obliczona na podstawie wyników z badania *Morgan 2012* korzyść względna wynosi 1,16 (95% CI: 1,09; 1,24). W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących schemat CTD jest 1,16 razy większe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie CVAD. Parametr NNT jest równy 9 (95% CI: 7; 16). Zatem lecząc 9 pacjentów cyklofosfamidem podawanym w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem, zamiast schematem CVAD przez okres leczenia indukcyjnego, uzyska się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem. Wynik parametru NNT świadczy o istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego.

#### 9.4.4. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

W badaniu *Morgan 2012* poddano ocenie liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*, CR) po leczeniu indukcyjnym oraz po przeprowadzeniu auto-SCT. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie; CTD vs. CVAD (*Morgan 2012*)

P	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Po leczeniu indukcyjnym								
ITT	<i>Morgan 2012 (II A)</i>	CTD	555	72 (13,0)	1,69 (1,12; 2,57)	1,60 (1,13; 2,28)	21 (12; 78)	wysoka
		CVAD	556	45 (8,1)				
Po przeprowadzonym auto-SCT								
-^	<i>Morgan 2012 (II A)</i>	CTD	370	185 (50,0)	1,69 (1,25; 2,28)	1,34 (1,14; 1,59)	8 (6; 18)	średnia^^
		CVAD	379	141 (37,2)				

P – populacja, I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

^Pacjenci, którzy przeszli auto-SCT.

^^ Analiza ITT niezachowana

Ilorazy szans obliczone dla wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie wynoszą odpowiednio 1,69 (95% CI: 1,12; 2,57) po leczeniu indukcyjnym oraz 1,69 (95% CI: 1,25; 2,28) po przeszczepieniu komórek macierzystych co oznacza, iż szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem CTD jest 1,69 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie otrzymującej schemat CVAD. W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie, która wystąpiła po leczeniu indukcyjnym oraz po auto-SCT uzyskane wyniki były znamienne statystycznie na korzyść leczenia schematem CTD.

Dla całkowitej odpowiedzi na leczenie obliczono dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).

Obliczone na podstawie wyników z badania *Morgan 2012* korzyści względne wynoszą 1,60 (95% CI: 1,13; 2,28) po leczeniu indukcyjnym oraz 1,34 (95% CI: 1,14; 1,59) po auto-SCT. W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących CTD jest 1,60 oraz 1,34 razy większe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie CVAD. Parametr NNT jest równy 21 (95% CI: 12; 78) po leczeniu indukcyjnym oraz 8 (95% CI: 6; 18) po zastosowaniu auto-SCT. Zatem, lecząc 21 pacjentów przez okres indukcji oraz 8 pacjentów, którzy przeszli auto-SCT schematem CTD, zamiast schematem CVAD, uzyska się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie. Wynik parametru NNT uzyskanego po zastosowaniu chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem komórek macierzystych świadczy o istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego.

#### 9.4.5. Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR)

W badaniu *Morgan 2012* poddano ocenie również liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*, VGPR) po leczeniu indukcyjnym oraz przeszczepieniu komórek macierzystych. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie; CTD vs. CVAD (*Morgan 2012*)

P	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<b>Po leczeniu indukcyjnym</b>								
ITT	<i>Morgan 2012 (II A)</i>	CTD	555	168 (30,3)	1,80 (1,35; 2,40)	1,56 (1,26; 1,93)	10 (7; 18)	wysoka
		CVAD	556	108 (19,4)				
<b>Po przeprowadzonym auto-SCT</b>								
-^	<i>Morgan 2012 (II A)</i>	CTD	370	88 (23,8)	0,93 (0,66; 1,32)	-	-	średnia^^
		CVAD	379	95 (25,1)				

P – populacja, I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

^Pacjenci, którzy przeszli auto-SCT.

^^ Analiza ITT niezachowana

Ilorazy szans obliczone dla wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie wynoszą odpowiednio 1,80 (95% CI: 1,35; 2,40) po leczeniu indukcyjnym co oznacza, iż szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem CTD po leczeniu indukcyjnym jest 1,80 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie otrzymującej schemat CVAD. Uzyskany wyniki jest znamiennej statystycznie na korzyść leczenia schematem CTD. W przypadku zastosowania chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem



komórek macierzystych iloraz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego wyniósł 0,93 (95% CI: 0,66; 1,32) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

W przypadku bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie po leczeniu indukcyjnym obliczono dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).

Obliczona na podstawie wyników z badania *Morgan 2012* korzyść względna po leczeniu indukcyjnym wynosi 1,56 (95% CI: 1,26; 1,93). W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących schemat CTD jest 1,56 razy większe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie CVAD. Parametr NNT jest równy 10 (95% CI: 7; 18). Zatem, lecząc 10 pacjentów przez okres indukcji schematem CTD, zamiast schematem CVAD, uzyska się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie. Wynik parametru NNT uzyskanego po leczeniu indukcyjnym świadczy o istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego.

#### 9.4.6. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

W badaniu *Morgan 2012* poddano ocenie także liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*, PR) po leczeniu indukcyjnym oraz po auto-SCT. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie; CTD vs. CVAD (*Morgan 2012*)

P	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Po leczeniu indukcyjnym</b>								
ITT	<i>Morgan 2012 (II A)</i>	CTD	555	218 (39,3)	0,83 (0,65; 1,07)	-	-	wysoka
		CVAD	556	243 (43,7)				
<b>Po przeprowadzonym auto-SCT</b>								
-^	<i>Morgan 2012 (II A)</i>	CTD	370	66 (17,8)	0,57 (0,39; 0,81)	0,64 (0,50; 0,84)	11 (7; 26)	średnia^^
		CVAD	379	105 (27,7)				

P – populacja, I – interwencja;

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

^Pacjenci, którzy przeszli auto-SCT;

^^ Analiza ITT niezachowana

Iloraz szans obliczony dla wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie wynosi 0,83 (95% CI: 0,65; 1,07) po leczeniu indukcyjnym i nie wykazuje znamienności statystycznej. Z kolei iloraz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego po przeszczepieniu komórek macierzystych wynosi 0,57 (95% CI: 0,39; 0,81), co oznacza, iż szansa wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej schematem CTD jest mniejsza w porównaniu do grupy otrzymującej

schemat CVAD. Uzyskany wyniki był znamieny statystycznie na korzyść leczenia schematem CVAD.

W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie po auto-SCT obliczono dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNH (ang. *number needed to harm*).

Obliczona na podstawie wyników z badania *Morgan 2012* korzyść względna po przeprowadzonym auto-SCT wynosi 0,64 (95% CI: 0,50; 0,84). W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących schemat CTD jest mniejsze w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie CVAD. Parametr NNH jest równy 11 (95% CI: 7; 26). Zatem, lecząc 11 pacjentów schematem CTD, zamiast schematem CVAD, nie uda się uzyskać u jednego pacjenta częściowej odpowiedzi na leczenie.

#### 9.4.7. Minimalna odpowiedź na leczenie (MR)

W badaniu *Morgan 2012* poddano ocenie liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali minimalną odpowiedź na leczenie (ang. *minimal response*, MR) po leczeniu indukcyjnym oraz po auto-SCT. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie; CTD vs. CVAD (*Morgan 2012*)

P	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
Po leczeniu indukcyjnym								
ITT	<i>Morgan 2012 (II A)</i>	CTD	555	18 (3,2)	0,41 (0,22; 0,74)	0,43 (0,25; 0,73)	24 (15; 59)	wysoka
		CVAD	556	42 (7,6)				
Po przeprowadzonym auto-SCT								
-^	<i>Morgan 2012 (II A)</i>	CTD	370	2 (0,5)	0,29 (0,03; 1,53)	-	-	średnia^^
		CVAD	379	7 (1,8)				

P – populacja, I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

^Pacjenci, którzy przeszli auto-SCT;

^^ Analiza ITT niezachowana

Iloraz szans obliczony dla wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie wynosi 0,41 (95% CI: 0,22; 0,74) po leczeniu indukcyjnym co oznacza, iż szansa wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej schematem CTD jest mniejsza w porównaniu do grupy otrzymującej schemat CVAD. Uzyskany wyniki był znamieny statystycznie na korzyść leczenia schematem CVAD. Z kolei iloraz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego po zastosowaniu chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem komórek macierzystych wynosi 0,29 (95% CI: 0,03; 1,53) i nie wykazuje znamienności statystycznej.



W przypadku minimalnej odpowiedzi na leczenie ocenianej po leczeniu indukcyjnym obliczono dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNH (ang. *number needed to harm*).

Obliczona na podstawie wyników z badania *Morgan 2012* korzyść względna w zakresie minimalnej odpowiedzi na leczenie wynosi 0,43 (95% CI: 0,25; 0,73). W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących schemat CTD jest mniejsze w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie CVAD. Parametr NNH jest równy 24 (95% CI: 15; 59). Zatem, lecząc 24 pacjentów schematem CTD, zamiast schematem CVAD, nie uda się uzyskać u jednego pacjenta minimalnej odpowiedzi na leczenie.

#### 9.4.8. Brak zmian (ang. *no change*)

W badaniu *Morgan 2012* wśród analizowanych punktów końcowych oceniano liczbę i odsetki pacjentów, którzy nie uzyskali zmian po zastosowanym leczeniu indukcyjnym oraz po przeprowadzonym auto-SCT. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 83.**  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia braku zmian; CTD vs. CVAD (*Morgan 2012*)

P	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Po leczeniu indukcyjnym								
ITT	<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	555	14 (2,5)	0,37 (0,18; 0,72)	0,39 (0,21;0,70)	26 (16;64)	wysoka
		CVAD	556	36 (6,5)				
Po przeprowadzonym auto-SCT								
-^	<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	370	3 (0,8)	0,43 (0,12; 1,51)**	-	-	średnia ^^
		CVAD	379	7 (1,8)				

P – populacja, I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych \*\*Obliczono metodą Peto

^Pacjenci, którzy przeszli auto-SCT; ^^ Analiza IIT niezachowana

Iloraz szans obliczony dla wystąpienia braku zmian po leczeniu indukcyjnym wynosi 0,37 (95% CI: 0,18; 0,72) co oznacza, iż szansa wystąpienia braku zmian w grupie leczonej schematem CTD jest mniejsza w porównaniu do grupy otrzymującej schemat CVAD. Uzyskany wyniki był znamieny statystycznie na korzyść leczenia schematem CTD. Z kolei iloraz szans obliczony metodą Peto wystąpienia analizowanego punktu końcowego po auto-SCT wynosi 0,43 (95% CI: 0,12; 1,51) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

W przypadku braku zmian ocenianego po leczeniu indukcyjnym obliczono dodatkowo parametry EBM: RR (ang. *relative risk*; ryzyko względne) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).

Obliczone na podstawie wyników z badania *Morgan 2012* ryzyko względne braku zmian wynosi 0,39 (95% CI: 0,21; 0,70). W związku z tym, ryzyko wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących schemat CTD jest mniejsze w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie CVAD. Parametr NNT jest równy 26 (95% CI: 16; 64). Zatem, lecząc 26 pacjentów schematem CTD, zamiast schematem CVAD, u jednego pacjenta uda się uniknąć wystąpienia braku zmian.

#### 9.4.9. Progresa choroby

W badaniu *Morgan 2012* oceniano liczbę i odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowanym leczeniu indukcyjnym oraz po zastosowanym przeszczepie (auto-SCT). Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 84.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia progresji choroby; CTD vs. CVAD (*Morgan 2012*)

P	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
Po leczeniu indukcyjnym								
ITT	<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	555	18 (3,2)	1,21 (0,57; 2,61)	-	-	wysoka
		CVAD	556	15 (2,7)				
Po przeprowadzonym auto-SCT								
-^	<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	370	12 (3,2)	1,38 (0,53; 3,75)	-	-	średnia^^
		CVAD	379	9 (2,4)				

P – populacja, I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

^Pacjenci, którzy przeszli auto-SCT;

^^ Analiza ITT niezachowana

Ilorazy szans obliczone dla wystąpienia progresji choroby wynosiły 1,21 (95% CI: 0,57; 2,61) po leczeniu indukcyjnym oraz 1,38 (95% CI: 0,53; 3,75) po auto-SCT i w obu przypadkach nie wykazują znamienności statystycznej.

#### 9.5. Profil bezpieczeństwa

Wyniki dla wszystkich punktów końcowych analizy bezpieczeństwa, które analizowano w badaniu *Morgan 2012* zostały przedstawione po leczeniu indukcyjnym dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów biorących udział w badaniu. W przypadku takich punktów końcowych jak: wczesny zgon, wskaźnik wczesnej śmiertelności podano również wyniki po zastosowanym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT, ang. *autologous stem-cell transplantation*).

Analizę bezpieczeństwa porównywanych interwencji uwzględniono na okres po leczeniu indukcyjnym oraz po auto-SCT. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla populacji ITT oceniała w sumie 1 111 pacjentów przydzielonych do grupy cyklofosfamidu podawanego w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem (555 pacjentów) lub do grupy otrzymującej cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon (556 pacjentów). Z kolei w przypadku oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej po zastosowaniu auto-SCT uwzględniono ogółem 749 pacjentów (w grupie CTD – 370 oraz w grupie CVAD – 379 osób). W publikacji pełnotekstowej *Morgan 2012* brak informacji w zakresie kryteriów oceny zdarzeń niepożądanych.

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w badaniu *Morgan 2012* oceniano jedynie te, które wystąpiły w 3 lub wyższym stopniu nasilenia.

Mediana liczby cykliw zastosowanego leczenia indukcyjnego w grupie CTD wyniosła 5 (zakres: 0-9), natomiast w grupie kontrolnej leczonej schematem CVAD była równa 4 cyklom (zakres: 0-8). Ponadto, u 29% pacjentów konieczna była redukcja dawki talidomidu.

Spośród pacjentów włączonych do badania u 749 osób zastosowano chemioterapię dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem komórek macierzystych. Powodami, ze względu na które pozostali pacjenci (362 osoby) nie otrzymali auto-SCT były: pacjenci niekwalifikujący się/ decyzja klinicysty (n = 129), zgon (n = 93), decyzja pacjenta (n = 29), nieadekwatne pobranie komórek macierzystych (n = 15).

### 9.5.1. Wczesny zgon (ang. *early death*)

W badaniu *Morgan 2012* jako punkt końcowy oceniano wystąpienie wczesnego zgonu po zastosowanym leczeniu indukcyjnym oraz po przeprowadzonym przeszczepie auto-SCT. W przypadku leczenia indukcyjnego za wczesny zgon uznawano zgony, który wystąpiły w ciągu 60 dni od randomizacji. Z kolei w przypadku zastosowania HDT z auto-SCT, wczesny zgon definiowano jako zgon, który wystąpił w ciągu 100 dni od podawania chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 85.**  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia wczesnego zgonu; CTD vs. CVAD (*Morgan 2012*)

P	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
Po leczeniu indukcyjnym								
ITT	<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	555	12 (2,2)	0,51 (0,23; 1,09)	-	-	wysoka
		CVAD	556	23 (4,1)				
Po przeprowadzonym auto-SCT								
-^	<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	370	6 (1,6)	2,07 (0,44; 12,85)	-	-	średnia^^
		CVAD	379	3 (0,8)				

P – populacja, I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

^Pacjenci, którzy przeszli auto-SCT;

^^ Analiza ITT niezachowana

Ilorazy szans obliczone dla wystąpienia wczesnego zgonu wynosiły 0,51 (95% CI: 0,23; 1,09) po leczeniu indukcyjnym oraz 2,07 (95% CI: 0,44; 12,85) po przeprowadzonym auto-SCT i w obu przypadkach nie wykazują znamienności statystycznej.

### 9.5.2. Wskaźnik wczesnej śmiertelności (ang. *early-mortality rate*)

W badaniu *Morgan 2012* analizowano wskaźnik wczesnej śmiertelności zarówno po leczeniu indukcyjnym, jak i po zastosowaniu chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem komórek macierzystych. W badaniu nie podano informacji jak definiowano ten punkt końcowy. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 86.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia wczesnej śmiertelności; CTD vs. CVAD (*Morgan 2012*)

P	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<b>Po leczeniu indukcyjnym</b>								
ITT	<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	555	41* (7,4)	0,77 (0,49; 1,21)	-	-	wysoka
		CVAD	556	52* (9,4)				
<b>Po przeprowadzonym auto-SCT</b>								
-^	<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	370	5 (1,4)	0,85 (0,20; 3,38)	-	-	średnia^^
		CVAD	379	6 (1,6)				

P – populacja, I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

^Pacjenci, którzy przeszli auto-SCT;

^^ Analiza ITT niezachowana

Ilorazy szans obliczone dla wystąpienia wczesnej śmiertelności wynosiły 0,77 (95% CI: 0,49; 1,21) po leczeniu indukcyjnym oraz 0,85 (95% CI: 0,20; 3,38) po zastosowaniu chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem komórek macierzystych i w obu przypadkach nie wykazują znamienności statystycznej.

### 9.5.3. Zgony ogółem

W badaniu *Morgan 2012* analizowano również wystąpienie zgonów ogółem. Najczęstsze przyczyny zgonów z powodu szpiczaka lub jego leczenia były związane z: progresją choroby, infekcjami, uszkodzeniem nerek oraz śmiertelnością związaną z przeszczepem (brak szczegółowych danych w zakresie liczby i odsetka osób, które zmarły z powyżej wymienionych przyczyn). Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 87.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zgonu ogółem; populacja ITT; CTD vs. CVAD (Morgan 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Morgan 2012 (II A)	CTD	555	195 (35,1*)	0,85 (0,66; 1,09)	-	-	wysoka
	CVAD	556	217 (39,0*)				

I – interwencja

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Iloraz szans obliczony dla wystąpienia zgonu ogółem wynosił 0,85 (95% CI: 0,66; 1,09) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 9.5.4. Zdarzenia niepożądane w 3 lub wyższym stopniu nasilenia

W badaniu Morgan 2012 oceniano wystąpienie zdarzeń niepożądanych w 3 lub wyższym stopniu nasilenia takich jak: cytopenia, neuropatia czuciowa, neuropatia ruchowa, zaparcia, senność, zakażenia czy wysypka. Warto zaznaczyć, że w żadnej z analizowanych grup nie wystąpiła neuropatia czuciowa w 4 stopniu nasilenia. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 88.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub wyższym stopniu nasilenia; populacja ITT; CTD vs. CVAD (Morgan 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
Morgan 2012 (II A)	Cytopenia w 3 stopniu nasilenia						
	CTD	555	15* (2,7)	1,00 (0,45; 2,22)	-	-	wysoka
	CVAD	556	15* (2,7)				
	Cytopenia w 4 stopniu nasilenia						
	CTD	555	10* (1,8)	0,19 (0,08; 0,39)	0,20 (0,11; 0,39)	NNT: 15 (11; 23)	wysoka
	CVAD	556	49* (8,8)				
	Neuropatia czuciowa w 3 stopniu nasilenia						
	CTD	555	10* (1,8)	1,00 (0,37; 2,71)	-	-	wysoka
	CVAD	556	10* (1,8)				
	Neuropatia czuciowa w 4 stopniu nasilenia						
	CTD	555	0* (0,0)	-	-	-	wysoka
	CVAD	556	0* (0,0)	-	-	-	
	Neuropatia ruchowa w 3 stopniu nasilenia						
	CTD	555	10* (1,8)	1,44 (0,49; 4,49)	-	-	wysoka
	CVAD	556	7* (1,3)				
	Neuropatia ruchowa w 4 stopniu nasilenia						
	CTD	555	1* (0,2)	1,00 (0,06; 16,04) **	-	-	wysoka
	CVAD	556	1* (0,2)				
	Zaparcia w 3 stopniu nasilenia						
	CTD	555	17* (3,1)	2,90 (1,08; 9,03)	2,84 (1,16; 6,94)	NNH: 51 (26; 298)	wysoka
CVAD	556	6* (1,1)					
Zaparcia w 4 stopniu nasilenia							
CTD	555	3* (0,5)	1,50 (0,26; 8,67) **	-	-	wysoka	
CVAD	556	2* (0,4)					



Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
<b>Senność w 3 stopniu nasilenia</b>							
<b>CTD</b>		555	16* (2,8)	2,72 (1,00; 8,55)	2,67 (1,09; 6,58)	NNH: 56 (28; 558)	wysoka
<b>CVAD</b>		556	6* (1,1)				
<b>Senność w 4 stopniu nasilenia</b>							
<b>CTD</b>		555	1* (0,2)	1,00 (0,06; 16,04)**	-	-	wysoka
<b>CVAD</b>		556	1* (0,2)				
<b>Zakażenia w 3 stopniu nasilenia</b>							
<b>CTD</b>		555	50* (9,0)	0,53 (0,36; 0,78)	0,58 (0,42; 0,80)	NNT: 16 (10; 36)	wysoka
<b>CVAD</b>		556	87* (15,6)				
<b>Zakażenia w 4 stopniu nasilenia</b>							
<b>CTD</b>		555	15* (2,7)	0,52 (0,26; 1,03)	-	-	wysoka
<b>CVAD</b>		556	28* (5,0)				
<b>Wysypka w 3 stopniu nasilenia</b>							
<b>CTD</b>		555	13* (2,3)	3,31 (1,01; 14,01)	3,26 (1,13; 9,44)	NNH: 62 (31; 498)	wysoka
<b>CVAD</b>		556	4* (0,7)				
<b>Wysypka w 4 stopniu nasilenia</b>							
<b>CTD</b>		555	4* (0,7)	9,08 (0,66; ∞)^	-	-	wysoka
<b>CVAD</b>		556	0* (0,0)				

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

\*\*Obliczono metodą Peto

^Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych (M-H\*)

Ilorazy szans obliczone dla wystąpienia następujących punktów końcowych wymienionych poniżej wykazały, że ryzyko ich wystąpienia jest mniejsze w grupie leczonej schematem CTD w porównaniu do grupy otrzymującej CVAD:

- Cytopenia w 4 stopniu nasilenia (OR = 0,19, 95% CI: 0,08; 0,39; RR = 0,20, 95% CI: 0,11; 0,39; NNT = 15, 95% CI: 11;23, co oznacza, że lecząc 15 pacjentów schematem CTD, zamiast schematem CVAD, u jednego pacjenta uda się uniknąć wystąpienia cytopenii w 4 stopniu nasilenia; wynik parametru NNT świadczy o istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego);
- Zakażenia w 3 stopniu nasilenia (OR = 0,53, 95% CI: 0,36; 0,78; RR = 3,26, 95% CI: 1,13; 9,44; NNT = 16, 95% CI: 10; 36 co oznacza, że lecząc 16 pacjentów schematem CTD zamiast schematem CVAD, u jednego pacjenta uda się uniknąć wystąpienia zakażenia w 3 stopniu nasilenia).

Przeprowadzone analizy wykazały brak znamienności statystycznej ( $p > 0,05$ ) pomiędzy podaniem w grupie badanej schematu CTD, a zastosowaniem schematu CVAD w grupie kontrolnej w zakresie wystąpienia takich analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa jak:

- Cytopenia w 3 stopniu nasilenia (OR = 1,00, 95% CI: 0,45; 2,22);
- Neuropatia czuciowa w 3 stopniu nasilenia (OR = 1,00, 95% CI: 0,37; 2,71);
- Neuropatia ruchowa w 3 stopniu nasilenia (OR = 1,44, 95% CI: 0,49; 4,49) oraz w 4 stopniu nasilenia (Peto OR = 1,00, 95% CI: 0,06; 16,04);

- Zaparcia w 4 stopniu nasilenia (Peto OR = 1,50, 95% CI: 0,26; 8,67);
- Senność w 4 stopniu nasilenia (Peto OR = 1,00, 95% CI: 0,06; 16,04);
- Zakażenia w 4 stopniu nasilenia (OR = 0,52, 95% CI: 0,26; 1,03);
- Wysypka w 4 stopniu nasilenia (OR<sub>obliczone metodą H-M z korektą pól zerowych</sub> = 9,08, 95% CI: 0,66; ∞).

Ilorazy szans obliczone dla wystąpienia punktów końcowych wymienionych poniżej wykazały, że ryzyko ich wystąpienia jest wyższe w grupie leczonej schematem CTD) w porównaniu do grupy otrzymującej schemat CVAD:

- Zaparcia w 3 stopniu nasilenia (OR = 2,90, 95% CI: 1,08; 9,03; RR = 2,84, 95% CI: 1,16; 6,94; NNH = 51, 95% CI: 26; 298, co oznacza, że lecząc 51 pacjentów schematem CTD zamiast schematem CVAD, u jednego pacjenta nie da się uniknąć wystąpienia zaparc w 3 stopniu nasilenia; szeroki przedział ufności dla wyniku parametru NNH świadczy o braku istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego);
- Senność w 3 stopniu nasilenia (OR = 2,72, 95% CI: 1,00; 8,55; RR = 2,67, 95% CI: 1,09; 6,58; NNH = 56, 95% CI: 28; 558, co oznacza, że lecząc 56 pacjentów schematem CTD zamiast schematem CVAD, u jednego pacjenta nie da się uniknąć wystąpienia senności w 3 stopniu nasilenia; szeroki przedział ufności dla wyniku parametru NNH świadczy o braku istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego);
- Wysypka w 3 stopniu nasilenia (OR = 3,31, 95% CI: 1,01; 14,01; RR = 3,26, 95% CI: 1,13; 9,44; NNH = 62, 95% CI: 31; 498, co oznacza, że lecząc 62 pacjentów schematem CTD zamiast schematem CVAD, u jednego pacjenta nie da się uniknąć wystąpienia wysypki w 3 stopniu nasilenia; szeroki przedział ufności dla wyniku parametru NNH świadczy o braku istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego).

### 9.5.5. Niewydolność lub uszkodzenie nerek

W ramach badania *Morgan 2012* oceniano również ryzyko wystąpienia niewydolności lub uszkodzenia nerek. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 89.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia niewydolności lub uszkodzenia nerek; populacja ITT; CTD vs. CVAD (*Morgan 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	555	20* (3,6)	1,12 (0,55; 2,27)	-	-	wysoka
	CVAD	556	18* (3,2)				

I – interwencja

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Iloraz szans obliczony dla wystąpienia niewydolności lub uszkodzenia nerek wynosił 1,12 (95% CI: 0,55; 2,27) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

### 9.5.6. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniu *Morgan 2012* analizowanym punktem końcowym było wystąpienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Jak podano w publikacji *Morgan 2012* 86 pacjentów w grupie otrzymującej schemat CTD doświadczyło 92 zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, a wśród 100 pacjentów z grupy kontrolnej (schemat CVAD) raportowano 116 przypadków takich zdarzeń. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych; populacja ITT; CTD vs. CVAD (*Morgan 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	555	86 (15,5)	0,84 (0,60; 1,16)	-	-	wysoka
	CVAD	556	100 (18,0)				

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Iloraz szans obliczony dla wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wynosił 0,84 (95% CI: 0,60; 1,16) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

### 9.5.7. Wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej

W badaniu *Morgan 2012* analizowanym punktem końcowym było również wystąpienie wzrostu poziomu fosfatazy alkalicznej. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 91.  
Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia niewydolności lub uszkodzenia nerek; populacja ITT; CTD vs. CVAD (*Morgan 2012*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Morgan 2012</i> (II A)	CTD	555	20* (3,6)	1,12 (0,55; 2,27)	-	-	wysoka
	CVAD	556	18* (3,2)				

I – interwencja

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Iloraz szans obliczony dla wystąpienia wzrostu poziomu fosfatazy alkalicznej wynosił 1,12 (95% CI: 0,55; 2,27) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

## 10. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: ZESTAWIENIE DANYCH Z ZAKRESU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATÓW VD, VTD ORAZ CTD

Po przedstawieniu wyników z poszczególnych, zidentyfikowanych badań klinicznych: VD vs. VAD (badanie o akronimie *IFM 2005-01*), VTD vs. TD (badanie *Rosiñol 2012*) oraz CTD vs. CVAD (badanie *Morgan 2012*) w niniejszym rozdziale przedstawione zostanie zestawienie danych bez ilościowych wskaźników różnic. Jak wspomniano wcześniej takie podejście jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku<sup>17</sup>, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego.

W zestawieniu danych zostały uwzględnione wyniki z badań klinicznych dla ramion, które stanowią przedmiot analizy: **VD** (bortezomib + deksametazon) z badania o akronimie *IFM 2005-01*; **VTD** (bortezomib + talidomid + deksametazon) z badania *Rosiñol 2012* oraz **CTD** (cyklofosamid + talidomid + deksametazon) z badania *Morgan 2012*. Wyniki z tych badań zostały przedstawione w postaci mediany miesięcy/ estymatorów przeżycia dla punktów końcowych typu *time-to-event* oraz w postaci liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie. Dodatkowo, tylko w ramach niniejszego opracowania w zestawieniu przedstawione zostaną również wartości parametrów HR lub OR/RR/RB/NNT/NNH dla poszczególnych porównań przeprowadzonych w uwzględnionych badaniach klinicznych (VD vs. VAD, VTD vs. TD oraz CTD vs. CVAD). Warto również zaznaczyć, że w ramach przygotowanego w analizie klinicznej zestawienia danych uwzględnione zostaną tylko te punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa, które były zbieżne w uwzględnionych badaniach klinicznych (o akronimie *IFM 2005-01 vs. Morgan 2012* oraz *Rosiñol 2012 vs. Morgan 2012*). W docelowej analizie klinicznej nie ma konieczności ponownego uwzględniania tych danych w tabelarycznym zestawieniu wyników (które zgodnie z zapisem w rozporządzeniu Ministra Zdrowia nie ma zawierać ilościowych wskaźników różnic), gdyż będą one dostępne przy opisach poszczególnych badań klinicznych.

Warto również wyraźnie podkreślić, że uwzględnione w ramach analizy klinicznej zestawienie danych ma jedynie charakter opisowy i na jego podstawie nie należy wysnuwać żadnych wniosków, które jednoznacznie wskazywałyby przewagę któregoś z analizowanych schematów (VD, VTD czy CTD). Wynika to z faktu, iż analiza porównawcza na bazie zestawienia danych, w której porównywane są tylko interesujące nas ramiona biorące udział w badaniach kontrolowanych, bez brania pod uwagę sposobu randomizacji oryginalnie przydzielonych grup chorych, tj. parowania w ramach danego badania, nie jest podejściem poprawnym metodologicznie i związane jest z ograniczoną jego wiarygodnością. Porównanie wyników pojedynczych ramion sprawia, że specyficzne czynniki zakłócające charakterystyczne dla każdego z badań klinicznych nie wpływają na uzyskane wyniki. Istnieje, zatem całkowita utrata kontrolowanego charakteru uwzględnionych prób klinicznych. Przykładowe zestawienie danych przedstawione poniżej

<sup>17</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.



sugerowałyby, zatem, że grupa A nie może być uważana za bardziej efektywną od grupy B. Wnioski te są paradoksalne mając na uwadze fakt, iż porównanie przeprowadzone w ramach poszczególnych badań wykazały, że grupa A jest istotnie statystycznie skuteczniejsza od grupy kontrolnej, podczas gdy w przypadku grupy B nie wykazano istotnych statystycznie różnic<sup>18</sup> (HAS 2011).

Tabela 92.  
Przykład na podstawie referencji HAS 2011<sup>11</sup>

Badanie	Grupa A n/N (%)	Grupa X n/N (%)	Wynik – RR (95% CI), p
1	45/1567 (2,87)	103/1546 (6,66)	0,34 (0,31;0,61), p<0,001
2	36/1251 (2,88)	42/1298 (3,24)	0,89 (0,57;1,38), p=0,06

Zatem, powyższy przykład pokazuje, że nie należy porównywać i wysnuwać wniosków na podstawie zestawienia danych z pojedynczych ramion z poszczególnych badań klinicznych, gdyż może ono doprowadzić do niewłaściwych konkluzji.

Zestawiając wyniki z badań ważnym jest, aby uwzględnione porównania bezpośrednie były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych (różnice w definicjach punktów końcowych przedstawiono w Tabela 96) oraz czasu obserwacji.

### 10.1. Heterogeniczność metodologiczna

Zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne, które uwzględniono w poniższym zestawieniu danych: *IFM 2005-01* (VD vs. VAD) [1, 2, 3, 4], *Rosiñol 2012* (VTD vs. TD) [5, 6] oraz *Morgan 2012* (CTD vs. CVAD) [7].

Zestawiając wyniki z badań (o akronimie *IFM 2005-01*, *Rosiñol 2012*, *Morgan 2012*) przeprowadzono również ocenę różnic oraz podobieństw włączonych eksperymentów w zakresie metodologicznym.

Wiarygodność badań oceniano na podstawie skali Jadad. Włączone eksperymenty uzyskały po 3 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia, co świadczy o średniej wiarygodności powyższych prób klinicznych (we włączonych eksperymentach nie zastosowano zaślepienia). Ze względu na fakt, iż badania kliniczne dotyczące chorób nowotworowych nie są zazwyczaj przeprowadzane z zaślepieniem próby, dlatego też jakość tego typu badań w skali Jadad nie determinuje włączenia do przeglądu. Należy mieć na uwadze ograniczoną możliwość zastosowania tej skali w problematyce nowotworowej.

We włączonych do przeglądu badaniach (o akronimie *IFM 2005-01*, *Rosiñol 2012*, *Morgan 2012*) wyniki dla punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej po zastosowanym leczeniu indukcyjnym przedstawiono dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, czyli dla populacji ITT (wyjątek stanowią punkty PFS i OS z badania *Morgan 2012* - wyniki przedstawiono

<sup>18</sup> HAS, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary\\_report\\_\\_indirect\\_comparisons\\_methods\\_and\\_validity\\_january\\_2011\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf)



dla populacji PPA, definiowanej jako analiza zgodna z zastosowanym leczeniem, które otrzymali badani). W eksperymentach IFM 2005-01 oraz Rosiñol 2012 w ocenie wyników dotyczących skuteczności klinicznej regułą ITT zachowano również po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT, ang. *autologous stem-cell transplantation*). W przypadku badania Morgan 2012 w przypadku punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej po auto-SCT, nie zachowano analizy ITT (wyniki przedstawiono na pacjentów, którzy przeszli auto-SCT). W ocenie bezpieczeństwa, jedynie w badaniu Morgan 2012 wyniki przedstawiono dla populacji ITT.

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych heterogeniczności metodologicznych uniemożliwiających przeprowadzenia w/w zestawienie danych.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 93.**  
Charakterystyki badań włączonych do jakościowego zestawienia danych (IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012)

Cecha	IFM 2005-01 [VD]	Rosiñol 2012 [VTD]	Morgan 2012 [CTD]
Metodyka badania	Randomizacja - losowy przydział pacjentów do 4 grup terapeutycznych^ przeprowadzono centralnie (co może sugerować utajnienie kodu randomizacji) w stosunku 1:1:1:1 ze stratyfikacją według początkowego poziomu $\beta_2$ -mikroglobulin (> 3 mg/L vs $\leq$ 3 mg/L) oraz nieprawidłowości chromosomu 13 potwierdzone testem FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> ).	Randomizacja - losowy, generowany komputerowo przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie (co może sugerować utajnienie kodu randomizacji) w stosunku 1:1:1, metoda stratyfikacji nie została podana.	Randomizacja - losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych za pomocą minimalizacji ze stratyfikacją na: ośrodek prowadzący leczenie, poziom hemoglobiny, poziom kreatyniny w surowicy, poziom płytek.
	Brak zaślepienia. Badanie typu ang. <i>open-label</i>		
	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości schematu VD (A1+A2) nad schematem VAD (B1+B2). Podtyp: II A	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości schematu VTD nad schematami TD oraz VBMCP/VBAD/B*.	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>non-inferiority</i> wskazującej, że schemat CTD jest nie gorszy niż CVAD.
Populacja ITT	Skuteczność - zachowana; Bezpieczeństwo - niezachowana		Po indukcji (skuteczność) - zachowana; Po auto-SCT (skuteczność) - niezachowana; Bezpieczeństwo - zachowana
Liczebność grup	VD (A1) - 121 pts	VTD - 130 pts	CTD - 555 pts
Czas trwania leczenia indukcyjnego	Cztery 3-tygodniowe cykle (12 tygodni)	do 24 tygodni	do 18 tygodni
Okres obserwacji (mediana <i>follow-up</i> )	32,2 miesiąca	35,2 miesiąca	47 miesięcy
Ocena w skali Jadad	3	3	3

^Pacjenci zostali poddani randomizacji do jednej z czterech grup terapeutycznych: A1: bortezomib + deksametazon (VD); A2: schemat VD z konsolidacją w postaci schematu DCEP; B1: schemat VAD; B2: schemat VAD z konsolidacją w postaci schematu DCEP; \* - Grupa VBMCP/VBAD/B nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy;

## 10.2. Heterogeniczność kliniczna

Poniżej przedstawiona została charakterystyka wyjściowa pacjentów (schematy VD, VTD, CTD) ocenianych w przeprowadzonych porównaniach bezpośrednich.

Tabela 94.  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów do włączonych badań: VD, VTD, CTD (IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012)

Parametr		IFM 2005-01 (II A)	Rosiñol 2012 (II A)	Morgan 2012 (II A)
		VD	VTD	CTD
Liczba pacjentów, N		121	130	555
Wiek w latach, średnia (SD) [zakres]		55,2 (7,66)	55,7 (6,97)	59 [33-78]
Mężczyźni, n (%)		65 (54)	76 (58)	344* (62*)
Kobiety, n (%)		56 (46)	54 (42)	21 (38)
Waga, średnia (SD)		71,2 (14,69)	73,7 (12,64)	bd
Wzrost, średnia (SD)		166,4 (9,83)	165,2 (8,73)	bd
Status sprawności według WHO, n (%)	0	47 (43)	bd	bd
	1	49 (45)	bd	bd
	2	14 (13)	bd	bd
	3	0 (0)	bd	bd
Stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy mg/L, średnia (SD) [zakres]		4,46 (3,80)	4,42 (3,727)	3,9 [0,1-114,1]
Stężenie hemoglobiny w g/L, średnia (SD)		109,6 (19,27)	11,17 (16,97)	bd
Poziom płytek krwi w giga/L, średnia (SD)		251,7 (84,42)	238,6 (103,59)	bd
Poziom białych krwinek w giga/L, średnia (SD)		6,44 (2,607)	bd	bd
Stężenie ANC w giga/L (SD)		bd	4,07 (7,61)	bd
Stężenie kreatyniny w mL/min, średnia (SD)		82,4 (32,03)	86,5 (31,14)	bd
Stężenie wapnia w surowicy w mmol/L, średnia (SD)]		2,36 (0,297)	2,30 (0,27)	bd
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n (%)	I	55 (45)	44 (34)	151 (27,2)
	II	37 (31)	57 (44)	189 (34,1)
	III	29 (24)	29 (22)	160 (28,8)
Status sprawności według ECOG, n (%)	0	bd	57 (44)	bd
	1	bd	57 (44)	bd
	2	bd	16 (12)	bd
Typ szpiczaka, n (%)	IgG	67 (59)	74 (58)	bd
	IgA	21 (19)	31 (24)	bd
	IgD	2 (2)	3 (2)	bd
	IgE	0 (0)	bd	bd
	IgM	0 (0)	bd	bd

Parametr		IFM 2005-01 (II A)	Rosiñol 2012 (II A)	Morgan 2012 (II A)
		VD	VTD	CTD
	Dwuklonalny (ang. <i>Biclonał</i> )	3 (3)	bd	bd
	Łańcuch lekki	20 (18)	19 (15)	bd
Stężenie $\beta_2$ - mikroglobuliny w surowicy, n (%)	< 2,5 mg/L	35 (29)	41 (32)	bd
	2,5 – 5,5 mg/L	59 (49)	63 (49)	bd
	> 5,5 mg/L	27 (22)	24 (19)	bd
Poziom albumin, n (%)	< 3,5 g/dL	28 (23)	50 (39)	bd
	$\geq$ 3,5 g/dL	92 (77)	79 (61)	bd
Klirens kreatyniny, n (%)	< 60 ml/min	25 (21)	21 (16)	bd
	$\geq$ 60 ml/min	94 (79)	109 (84)	bd
Udział pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, n (%)		59 (51)	16 (12)	bd

bd – brak danych; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Populacje pacjentów w badaniach o akronimie *IFM 2005-01* oraz *Rosiñol 2012* były do siebie zbliżone pod względem liczebności (powyżej 120 pacjentów) oraz znacząco mniejsze w porównaniu do eksperymentu *Morgan 2012* (N = 555 pts). Populacje pacjentów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu były również zbliżone pod względem cech demograficznych tj. płeć, wiek, jak również pod względem stadium zaawansowania choroby wg ISS oraz stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy. Odsetek mężczyzn w włączonych badaniach wahał się w granicy od 54% do prawie 62%. W eksperymentach uczestniczyli pacjenci w średnim wieku powyżej 55 roku życia z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim.

Należy podkreślić, iż kryteria włączenia<sup>19</sup> do ocenianych eksperymentów (o akronimie *IFM 2005-01*, *Rosiñol 2012*, *Morgan 2012*) były do siebie zbliżone. Do badań włączono pacjentów z nowo zdiagnozowanym, uprzednio nieleczonym, symptomatycznym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-SCT) oraz u których skala sprawności według ECOG wynosiła  $\leq$  2, a oczekiwana długość życia była  $\geq$  2-3 miesiące.

Analizując powyższe dane, można stwierdzić, iż populacje pacjentów włączonych do porównywanych schematów terapeutycznych były zbliżone pod względem przedstawionych wyjściowych danych klinicznych.

<sup>19</sup> Przedstawiono jedynie główne kryteria włączenia do badań (bardziej szczegółowe informacje oraz kryteria wyłączenia przedstawiono w rozdziałach opisujących włączone badania tj. 7.2; 8.2; 9.2.



### 10.3. Skuteczność kliniczna

W poniższych tabelach zostanie przedstawione zestawienie danych z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa schematów VD, VTD oraz CTD.

#### 10.3.1. Po leczeniu indukcyjnym

Zestawienie danych z zakresu skuteczności klinicznej schematów VD, VTD oraz CTD po leczeniu indukcyjnym przedstawiono w poniższych tabelach.

##### Punkty końcowe typu *time-to-event*: PFS, OS

W zakresie zestawienia punktów końcowych typu *time-to-event* (PFS, OS) nie odnotowano jakichkolwiek różnic w definicjach w/w punktów końcowych. Szczegółowe dane w poniższej tabeli.

Tabela 95.

Zestawienie punktów końcowych typu *time-to-event* z zakresu skuteczności klinicznej (wyniki po leczeniu indukcyjnym): VD, VTD, CTD (*IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012*)

P	Badanie	I	N	Mediana miesięcy (95% CI)	Wynik porównania A, B, C	Komentarz#
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression-Free Survival</i>)</b>						
ITT	<i>IFM 2005-01 (II A)</i>	VD	■	■	■	■
-	<i>Rosiñol 2012 (II A)</i>	VTD	■	■	■	
PPA	<i>Morgan 2012 (II A)</i>	CTD	■	■	■	
<b>Czas przeżycia całkowitego (OS, ang. <i>overall survival</i>)</b>						
ITT	<i>IFM 2005-01 (II A)</i>	VD	■	■	■	■
-	<i>Rosiñol 2012 (II A)</i>	VTD	■	■	■	

P	Badanie	I	N	Mediana miesięcy (95% CI)	Wynik porównania A, B, C	Komentarz#
PPA	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	■

P – populacja, I – interwencja, Porównanie A: VD vs. VAD, Porównanie B: VTD vs. TD, Porównanie C: CTD vs. CVAD, NE – not evaluable, NR – not reached.

Czas trwania leczenia indukcyjnego: 12 tygodni (badanie o akronimie IFM 2005-01), do 18 tygodni (Morgan 2012), do 24 tygodni (Rosiñol 2012).

#Na podstawie przedstawionego zestawienia danych nie można wykazać przewagi któregoś z analizowanych schematów, gdyż porównanie jedynie aktywnych ramion z analizowanych badań, cechuje się niską wiarygodnością i jest metodologicznie niepoprawne. Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

#### Punkty końcowe typu dychotomicznego: ORR, CR, VGPR, PR, MR, PD i inne

W zakresie zestawienia dychotomicznych punktów końcowych zidentyfikowano nieznaczne różnice w definicjach w/w punktów końcowych. Szczegółowe dane dotyczące odnotowanych różnic w zdefiniowanych punktach końcowych w zakresie uwzględnionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96.

Zestawienie zidentyfikowanych różnic w definicjach dychotomicznych punktów końcowych w zakresie uwzględnionych badań (IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012)

Punkt końcowy	IFM 2005-01 (II A)	Rosiñol 2012 (II A)	Morgan 2012 (II A)
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR)	■	■	■
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	■	■	■
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na	■	■	■



Punkt końcowy	IFM 2005-01 (II A)	Rosiñol 2012 (II A)	Morgan 2012 (II A)
leczenie (VGPR)	[redacted]	[redacted]	
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalna odpowiedź na leczenie (MR)		[redacted]	
Progresja choroby (PD)		[redacted]	

**Punkty końcowe typu dychotomicznego: ORR, CR, VGPR, PR, MR, PD i inne**

W zakresie zestawienia dychotomicznych punktów końcowych zidentyfikowano nieznaczne różnice w definicjach w/w punktów końcowych. Szczegółowe dane dotyczące odnotowanych różnic w zdefiniowanych punktach końcowych w zakresie uwzględnionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 97.

Zestawienie dychotomicznych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (wyniki po leczeniu indukcyjnym) (IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012)

P	Badanie	I	N	n (%)	Wynik porównania* A, B, C	Komentarz#
<b>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR, ang. overall response rate)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	■
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	■
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. complete response)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	■
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	■
<b>Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR, ang. very good partial response)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	■
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	■

Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

P	Badanie	I	N	n (%)	Wynik porównania* A, B, C	Komentarz#
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. <i>partial response</i>)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD				
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD				
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD				
<b>Minimalna odpowiedź na leczenie (MR, ang. <i>Minimal response</i>)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD				
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD				
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD				
<b>Brak zmian (ang. <i>no change</i>)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD				
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD				
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD				
<b>Progresja choroby (PD, ang. <i>disease progression</i>)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD				
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD				

P	Badanie	I	N	n (%)	Wynik porównania* A, B, C	Komentarz#
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	

P – populacja, I – interwencja,

Porównanie A: VD vs. VAD, Porównanie B: VTD vs. TD, Porównanie C: CTD vs. CVAD.

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych. #Na podstawie przedstawionego zestawienia danych nie można wykazać przewagi któregoś z analizowanych schematów, gdyż porównanie jedynie aktywnych ramion z analizowanych badań, cechuje się niską wiarygodnością i jest metodologicznie niepoprawne

Czas trwania leczenia indukcyjnego: 12 tygodni (badanie o akronimie IFM 2005-01), do 18 tygodni (Morgan 2012), do 24 tygodni (Rosinol 2012).

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

### 10.3.1. Po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)

Zestawienie danych z zakresu skuteczności klinicznej schematów VD, VTD oraz CTD po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych przedstawiono w poniższych tabelach.

#### Punkty końcowe typu *time-to-event*: PFS, OS

W zakresie zestawienia punktów końcowych typu *time-to-event* (PFS, OS) nie odnotowano jakichkolwiek różnic w definicjach w/w punktów końcowych. Szczegółowe dane w poniższej tabeli.

Tabela 98.

Zestawienie punktów końcowych typu *time-to-event* z zakresu skuteczności klinicznej (wyniki po przeszczepie) (IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012)

P	Badanie	I	N	Mediana miesięcy (95%CI)	Wynik porównania A, B, C	Komentarz#
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. Progression-Free Survival)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	[Redacted]
ITT	^Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
PPA	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	
<b>Czas przeżycia całkowitego (OS, ang. Overall survival)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	[Redacted]
ITT	^Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
PPA	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	

P – populacja, I – interwencja, Porównanie A: VD vs. VAD, Porównanie B: VTD vs. TD, Porównanie C: CTD vs. CVAD. ^Wyniki podane dla okresu 4 lat po randomizacji do badania ostatniego pacjenta. #Na podstawie przedstawionego zestawienia danych nie można wykazać przewagi któregoś z analizowanych schematów, gdyż porównanie jedynie aktywnych ramion z analizowanych badań, cechuje się niską wiarygodnością i jest metodologicznie niepoprawne



**Punkty końcowe typu dychotomicznego: ORR, CR, VGPR, PR, MR, PD i inne**

W zakresie zestawienia dychotomicznych punktów końcowych zidentyfikowano nieznaczne różnice w definicjach w/w punktów końcowych. Szczegółowe dane dotyczące odnotowanych różnic w zdefiniowanych punktach końcowych w zakresie uwzględnionych badań przedstawiono w Tabeli 96.

**Tabela 99.**

Zestawienie dychotomicznych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (wyniki po przeszczepie) (IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012)

P	Badanie	I	N	n (%)	Wynik porównania A, B, C	Komentarz#
<b>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR, ang. Overall response rate)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
-^	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. Complete response)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
-^			■	■	■	
-^	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	■

P	Badanie	I	N	n (%)	Wynik porównania A, B, C	Komentarz#
<b>Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR, ang. very good partial response)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	■
-^	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	■
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. partial response)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	■
-^	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	■
<b>Minimalna odpowiedź na leczenie (ang. Minimal response)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	■
-^	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	■

P	Badanie	I	N	n (%)	Wynik porównania A, B, C	Komentarz#
<b>Brak zmian (ang. no change)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
-^	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	
<b>Progresja choroby (DP, ang. disease progression)</b>						
ITT	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	
ITT	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
-^	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	

P – populacja, I – interwencja, Porównanie A: VD vs VAD, Porównanie B: VTD vs TD, Porównanie C: CTD vs CVAD.

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych ^Pacjenci, którzy przeszli ASCT. #Na podstawie przedstawionego zestawienia danych nie można wykazać przewagi któregoś z analizowanych schematów, gdyż porównanie jedynie aktywnych ramion z analizowanych badań, cechuje się niską wiarygodnością i jest metodologicznie niepoprawne. Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

#### 10.4. Profil bezpieczeństwa

Zestawienie danych z zakresu profilu bezpieczeństwa schematów VD, VTD oraz CTD. Zdarzenia niepożądane w włączonych badaniach (o akronimie IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012) stopniowano zgodnie z National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 3.0 (CTCAE). Zdarzenia niepożądane uwzględnione w badaniach o akronimie IFM 2005-01 oraz Rosiñol 2012 zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1.

Warto zauważyć, że w przypadku badania o akronimie IFM 2005-01 populacja SAS, definiowana jest jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, stanowią w grupie VD N =135 osób (populacja ITT dla tej grupy to N=121). Wynika to z faktu,

że w przypadku bezpieczeństwa uwzględniono osoby, które otrzymały co najmniej 1 dawkę VD w czasie indukcji a następnie nie przyjęły leczenia intensyfikującego indukcję. W tej populacji pacjentów są zarówno pacjenci z „czystej” grupy VD, jak również pacjenci z grupy, która wstępnie została zrandomizowana do grupy VD+DCEP, a która nie otrzymała intensyfikacji indukcji z powodu np. wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zaburzona istota randomizacji) (szczegółowe dane zawarto w rozdziale 7.5).

## Zgony

Szczegółowe dane w poniższej tabeli.

**Tabela 100.**  
Zestawienie danych dotyczące zgonów (IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012)

P	Badanie	I	N	n (%)	Wynik porównania* A, B, C	Komentarz#
<b>Zgony ogółem</b>						
SAS	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
-	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	
<b>Zgony po leczeniu indukcyjnym</b>						
SAS	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
SAS	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	
<b>Zgony po przeprowadzeniu przeszczepu</b>						



P	Badanie	I	N	n (%)	Wynik porównania* A, B, C	Komentarz#
SAS	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
SAS	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
-^	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	

P – populacja, I – interwencja, Porównanie A: VD vs. VAD, Porównanie B: VTD vs. TD, Porównanie C: CTD vs. CVAD.

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych ^Zgony, które wystąpiły w czasie leczenia indukcyjnego lub u osób, które przerwały leczenie indukcyjne; zgony występujące do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leczenia indukcyjnego ^^Zgony, które wystąpiły w ciągu pierwszych 2 miesięcy od czasu leczenia indukcyjnego ^^Zgony, które wystąpiły w ciągu 60 dni od randomizacji \$ nie podano informacji w jakim okresie po przeszczepie miały wystąpić zgony \$\$ Zgony, które wystąpiły w ciągu 100 dni od podania wysoko dawkowej chemioterapii z przeszczepieniem komórek macierzystych. #Na podstawie przedstawionego zestawienia danych nie można wykazać przewagi któregoś z analizowanych schematów, gdyż porównanie jedynie aktywnych ramion z analizowanych badań, cechuje się niską wiarygodnością i jest metodologicznie niepoprawne.

### Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia

Ze względu na brak danych w zakresie działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, które były raportowane w badaniu o akronimie *IFM 2005-01* dla grup zgodnych z randomizacją (VD – grupa A1, N=121 oraz VAD – grupa B1, N=121), w celu przeprowadzenia zestawienia danych dla większej liczby punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa postanowiono uwzględnić dane, które dotyczyły wyników raportowanych po leczeniu indukcyjnym dla obu analizowanych grup ogółem (VD – A1+A2, N=239 oraz VAD – B1+B2, N=239).



Tabela 101.

Zestawienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia (wyniki po leczeniu indukcyjnym) (IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012)

P	Badanie	I	N	n (%)	Wynik porównania* A, B, C	Komentarz#
<b>Zakażenia</b>						
SAS	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	[Redacted]
SAS	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	
<b>Neuropatia czuciowa^^^</b>						
SAS	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	[Redacted]
SAS	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	
<b>Wysypka</b>						
SAS	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	[Redacted]
SAS	Rosiñol 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	
<b>Senność</b>						

P	Badanie	I	N	n (%)	Wynik porównania* A, B, C	Komentarz#
SAS	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
SAS	Rosiñoł 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	■
<b>Zaparcia</b>						
SAS	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
SAS	Rosiñoł 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	■
<b>Niewydolność lub uszkodzenie nerek</b>						
SAS	IFM 2005-01 (II A)	VD	■	■	■	■
SAS	Rosiñoł 2012 (II A)	VTD	■	■	■	
ITT	Morgan 2012 (II A)	CTD	■	■	■	■

P – populacja, I – interwencja,

SAS - safety analysis set;

Porównanie A: VD vs. VAD, Porównanie B: VTD vs. TD, Porównanie C: CTD vs. CVAD.

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych \*\* Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych (M-H\*);

^Zsumowano zakażenia występujące w 3 oraz 4 stopniu nasilenia, raportowane w badaniu Morgan 2012 ^^Zsumowano wystąpienie niewydolności nerek oraz uszkodzenia nerek, raportowane w badaniu o akronimie IFM 2005-01

^^^W badaniu Rosiñoł 2012 nazwana obwodową neuropatią czuciową

#Na podstawie przedstawionego zestawienia danych nie można wykazać przewagi któregoś z analizowanych schematów, gdyż porównanie jedynie aktywnych ramion z analizowanych badań, cechuje się niską wiarygodnością i jest metodologicznie niepoprawne

## 10.5. Podsumowanie

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośrednich porównań (brak badań klinicznych), jak i porównań pośrednich (brak badań klinicznych ze wspólnym komparatorem) pomiędzy ocenianymi interwencjami (VD, VTD), a wybranym komparatorem (CTD) w ramach analizy klinicznej zostało przeprowadzone zestawienie danych bez ilościowych wskaźników różnic. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego takie postępowanie jest rekomendowane zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku<sup>20</sup>. Warto jednak pamiętać, że do tak przedstawionego porównania opartego o zestawienia danych należy podchodzić z ostrożnością, i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodności porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011<sup>21</sup>). Tym samym bazując na takim porównaniu nie możliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów.

---

<sup>20</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<sup>21</sup>HAS, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary\\_report\\_\\_indirect\\_comparisons\\_methods\\_and\\_validity\\_january\\_2011\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf)

## 11. DODATKOWE DANE Z ZAKRESU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (VTD VS TD)

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, badanie kliniczne (*podtyp II A*) *Cavo 2010*, w którym oceniano efektywność kliniczną bortezomibu podawanego łącznie z talidomidem i deksametazonem (VTD) w porównaniu ze schematem TD (talidomid +deksametazon) w leczeniu indukcyjnym dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, kwalifikujących się do wysokich dawek chemioterapii z przeszczepem komórek macierzystych lub w leczeniu konsolidacyjnym po przeszczepie.

Z uwagi na różnice w zakresie schematu podania (czas trwania leczenia) oraz dawkowania ocenianej interwencji względem zaleceń zawartych w ChPL Velcade® niniejsza próba kliniczna została wyłączona z analizy głównej z uwagi na nieadekwatną interwencję (zbyt mała liczba cykli). Szczegółowe informacje dotyczące zidentyfikowanych różnic przedstawiono w Rozdziale 6.

Włączone do dodatkowej analizy efektywności klinicznej badanie *Cavo 2010* jest randomizowanym eksperymentem przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano maskowania (ang. *open-label*). Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 102.  
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Cavo 2010*)

Badanie		<i>Cavo 2010 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		3 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków		73 ośrodki rozmieszczone we Włoszech
Metodyka	Rodzaj badania	Randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi ( <i>podtyp II A</i> ).
	Opis randomizacji	Losowy, generowany komputerowo przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie (co może sugerować utajnienie kodu randomizacji) w stosunku 1:1 ze stratyfikacją według stopnia zaawansowania choroby określonego przez ISS (ang. <i>international staging system</i> ). Pacjenci zostali poddani randomizacji do jednej z dwóch grup terapeutycznych: w pierwszej z grup pacjenci otrzymywali schemat bortezomib + talidomid + deksametazon (VTD) a w drugiej schemat talidomid + deksametazon (TD).
	Zaślepienie	Brak. Badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	Nie podano. W badaniu porównywano schematy terapii VTD oraz TD na populacji 480 nowozdiagnozowanych, nieleczonych dotychczas pacjentów ze szpiczakiem mnogim.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie indukcyjne;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na podwójną transplantację i dalszą konsolidacyjną terapię;</li> </ul>



Badanie	Cavo 2010 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas do progresji choroby lub jej nawrotu;</li> <li>▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);</li> <li>▪ Całkowite przeżycie (OS);</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie (CR, CR/nCR, VGPR, PR, PD etc.)</li> <li>▪ Bezpieczeństwo.</li> </ul>
Populacja ITT	Zachowana
Informacje o utracie pacjentów z badania	<p>Po zastosowanym leczeniu indukcyjnym z grupy VTD z badania utracono ogółem 18 pacjentów (7,5%*): 10 pts (4,1%*) z powodu toksycznych zdarzeń niepożądanych; 1 pt (0,4%*) z powodu niepotwierdzonej progresji choroby; 1 pt (0,4%*) z powodu zgonu oraz 6 pts (2,5%*) wycofało zgodę na udział w badaniu. Z grupy TD zrezygnowało ogółem 27 pts (11,3%*): 9 pts (3,8%*) z powodu toksycznych zdarzeń niepożądanych, 14 pts (5,9%*) z powodu progresji choroby, 3 pts (1,3%*) wycofało zgodę na udział w badaniu; 1 pt (0,4%*) został utracony w okresie <i>follow-up</i>.</p> <p>Z podwójnego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych z grupy VTD utracono ogółem 36 pacjentów: 4 – pts w czasie mobilizacji; 7 pts. nie ukończyło fazy pierwszego przeszczepu; 25 z fazy drugiego przeszczepu. W grupie TD utracono ogółem 32 pacjentów: 5 – pts w czasie fazy mobilizacji; 11 pts. nie ukończyło fazy pierwszego przeszczepu; 16 pts nie ukończyło fazy drugiego przeszczepu.</p> <p>Z fazy leczenia konsolidacyjnego z grupy VTD zrezygnowało ogółem 4 pacjentów (3 pts – toksyczne zdarzenia niepożądane, 1 pt – progresja choroby) oraz 2 pacjentów z grupy TD (1 pt – toksyczne zdarzenia niepożądane, 1 pt – progresja choroby).</p>
Źródła finansowania	<p><i>Seragnoli Institute of Haematology at the University of Bologna, Bologna, Włochy, Janssen-Cilag, Millenium Pharmaceuticals, Johnson &amp; Johnson Pharmaceutical Research and Development</i></p>
Publikacje do badania	Cavo 2010 [1], Cavo 2012 [2]
Identyfikator badania	NCT 01134484, GIMEMA MMY – 3006, EudraCT 2005-003723-39

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych,

^Badanie uzyskało 3 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad, świadcząc o średniej wiarygodności badania



Tabela 103.  
Przeływ pacjentów w badaniu (Cavo 2010)

Badanie	Przeływ pacjentów w badaniu	Skrining: N = 508 → Randomizacja: N = 480	
		VTD [N = 241]	TD [N = 239]
Cavo 2010 (II A)	<b>INDUKCJA</b>		
	Liczba pacjentów, otrzymali leczenie, n	236	238
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli 3 cykle terapii indukcyjnej, n	227	219
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli fazę mobilizację przed przeszczepem, n	219	207
	<b>Przeszczepienie komórek macierzystych</b>		
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli fazę pierwszego przeszczepu, n	212	196
	Liczba pacjentów, którzy bez drugiego przeszczepu przeszli do fazy konsolidacji, n	19	14
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli fazę drugiego przeszczepu, n	168	166
	<b>Konsolidacja</b>		
	Liczba pacjentów, weszli do fazy konsolidacji, n	186	180
	Liczba pacjentów, którzy otrzymali 2 cykle terapii konsolidacyjnej, n	165	165
	Liczba pacjentów, którzy nie otrzymali terapii konsolidacyjnej a przeszli do terapii podtrzymującej, n	6	6
	Liczba pacjentów, którzy otrzymywali terapię podtrzymującą, n	130	114

### 11.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej Cavo 2010 przedstawiono poniżej.

Tabela 104.  
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Cavo 2010)

Cavo 2010 (II A)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku 18 - 65 r.ż.;</li> <li>• Nowozdiagnozowany, uprzednio nieleczony, symptomatyczny szpiczak mnogi;</li> <li>• Stopień sprawności w skali Karnofsky'ego <math>\geq 60\%</math>;</li> <li>• Odpowiednie funkcje hematologiczne określone przez całkowitą liczbę neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math> oraz liczbę trombocytów <math>\geq 70 \times 10^9/L</math>;</li> <li>• Prawidłowa czynność nerek określona przez stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 176 \mu\text{mol/L}</math>;</li> <li>• Prawidłowa czynność serca określona przez brak ciężkich chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawału serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rekrutacją, niewydolności serca klasy II-IV wg NYHA, niekontrolowanej dusznicy, klinicznie istotnego zapalenia osierdzia lub amyloidozy serca;</li> <li>• Prawidłowa czynność wątroby określona przez <math>\text{AST} \leq 2,5 \times \text{ULN}</math>, <math>\text{ALT} \leq 2,5 \times \text{ULN}</math>, całkowitą bilirubinę <math>\leq 1,5 \text{ ULN}</math>;</li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność neuropatii obwodowej w stopniu <math>\geq 2</math> według skali NCI-CTC AE;</li> <li>• Przebyta zakrzepica żylna;</li> <li>• Wcześniejsze zmiany trombolityczne.</li> </ul>

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego Cavo 2010 zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy. Uwzględnione w badaniu kryteria włączenia pacjentów do omawianego eksperymentu są zbieżne z populacją docelową rozpatrywaną w niniejszym raporcie tj. pacjenci z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim kwalifikujących się do chemioterapii w połączeniu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania Cavo 2010 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 105.  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Cavo 2010)

Parametr	Cavo 2010 (II A)	
	VTD	TD
Liczebność populacji zrandomizowanej, N	236	238
Wiek w latach	mediana (IQR)	58,0 (52,0 – 62,0)
	średnia (SD)	56,3 (6,9)
Mężczyźni, n (%)	137 (58)	136 (57)
Kobiety, n (%)	99 (42)	102 (43)
Podtyp szpiczaka mnogiego, n (%)	IgG	154 (65)
	IgA	41 (17)
	choroba łańcuchów lekkich	40 (17)

Parametr		Cavo 2010 (II A)	
		VTD	TD
	inny	1 (<1)	3 (1)
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n (%)	I	107 (45)	107 (45)
	II	91 (39)	92 (39)
	III	38 (16)	39 (16)
stężenie $\beta_2$ -mikroglobulin, mg/L	mediana (IQR)	3,0 (2,3 – 4,4)	3,2 (2,3 – 4,9)
	średnia (SD)	3,8 (2,5)	3,8 (2,1)
stężenie albumin, g/L	mediana (IQR)	38,3 (34,0 – 43,2)	39,3 (35,0 – 42,9)
	średnia (SD)	38,3 (6,4)	41,7 (39,7)
stężenie kreatyniny, $\mu$ mol/L	mediana (IQR)	84,5 (70,4 – 96,8)	86,7 (70,4 – 99,4)
	średnia (SD)	88,5 (26,7)	88,7 (27,6)
stężenie hemoglobiny, g/L	mediana (IQR)	111,5 (96,0 – 125,0)	112,0 (98,6 – 126,0)
	średnia (SD)	111,0 (19,2)	112,4 (19,6)
stężenie trombocytów, $\times 10^9/L$	mediana (IQR)	231,5 (187,2 – 286,8)	230,0 (185,5 – 275,0)
	średnia (SD)	243,7 (89,3)	235,9 (78,2)
komórki szpiku kostnego w osoczu, %	mediana (IQR)	50 (2 – 100)	50 (2 – 100)
	średnia (SD)	52,4 (23,2)	52,8 (24,1)
Liczba pacjentów z anomaliami cytogenetycznymi wg testu FISH, n (%)	brak del(13q), t(4;14) lub del(17p)	100 (46)	108 (48)
	obecność del(13q)	103 (47)	103 (46)
	obecność t(4;14) z lub bez del(17p)	53 (24)	57 (26)

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania Cavo 2010 można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych.

Procesowi randomizacji poddano 480 pacjentów: 241 do grupy stosującej bortezomib + talidomid + deksametazon oraz 239 pacjentów do grupy TD. Średnia wieku pacjentów uczestniczących w ocenianej próbie klinicznej wynosił 55,3 lat w grupie VTD oraz 55,9 lat w grupie TD. W eksperymencie równo rozłożyły się odsetki kobiet oraz mężczyzn. Nie odnotowano także różnic pomiędzy analizowanymi grupami w charakterystycznych dla omawianej jednostki chorobowej wskaźnikach biochemicznych (stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, hemoglobiny, kreatyniny, albuminy) oraz zmian cytogenetycznych.



## 11.2. Opis interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu włączonym do dodatkowej analizy efektywności klinicznej. Z uwagi m.in. na zbyt małą liczbę zastosowanych cykli chemioterapii, analizowana próba kliniczna nie spełnia predefiniowanych kryteriów PICOS i nie została włączona do analizy głównej niniejszego raportu. Poniżej szczegółowy opis interwencji zastosowany w eksperymencie *Cavo 2010*.

Tabela 106.  
Charakterystyka interwencji (*Cavo 2010*)

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Okres obserwacji
<i>Cavo 2010</i> (II A)	VTD	<p><b>Bortezomib (V):</b> trzy 21-dniowe cykle bortezomibu podawanego w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, 11;</p> <p><b>Talidomid (T):</b> podawany w dawce 100 mg/d przez pierwsze 14 dni oraz 200 mg/d przez kolejne dni (15-63*);</p> <p><b>Deksametazon (D):</b> podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1,2,4,5 oraz 8,9 oraz 11-12;</p>	<p>bortezomib: dożylnie (<i>i.v.</i>)</p> <p>talidomid: doustnie (<i>p.o.</i>)</p> <p>deksametazon: brak danych</p>	<p>Mediana okresu obserwacji (ang. <i>follow-up</i>): 36 msc (IQR: 22-42)</p>
	TD	<p><b>Talidomid (T):</b> podawany w dawce 100 mg/d przez pierwsze 14 dni oraz 200 mg/d przez kolejne dni (15-63*);</p> <p><b>Deksametazon (D):</b> podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1,2,4,5 oraz 8,9 oraz 11-12;</p>	<p>talidomid: doustnie (<i>p.o.</i>)</p> <p>deksametazon: brak danych</p>	

\*Informacje uzyskane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Procedura terapeutyczna była przerywana w przypadkach progresji choroby, nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych, nieuzyskaniu odpowiedniej do przeszczepu liczby komórek macierzystych lub w przypadku wycofania zgody na udział w badaniu. Stosowane dawki leków mogły ulec modyfikacji, gdy u pacjentów wystąpiły predefiniowane hematologiczne i niehematologiczne toksyczne zdarzenia niepożądane. Zmianie ulegała dawka bortezomibu z 1,3 mg/m<sup>2</sup> do 1,0 mg/m<sup>2</sup> lub w razie braku efektu do 0,7 mg/m<sup>2</sup>. Również dawka talidomidu mogła ulec zmniejszeniu z 200 mg/d do 100 mg/d a w razie braku efektu do 50 mg/d. W przypadkach obwodowych neuropatii czuciowych lub bólu neuropatycznego wynikających ze stosowania bortezomibu, podjęte procedury postępowania były zgodne z ustalonymi wytycznymi. W przypadkach neuropatii stopnia  $\geq 3$  związanych ze stosowaniem talidomidu, podawanie talidomidu było wstrzymywane aż do redukcji neuropatii do stopnia  $\leq 2$ , po czym wznowiano terapię z niższą dawką leku. W grupie pacjentów objętych schematem VTD profilaktycznie podawany był acyklowir w celu zapobieżenia reaktywacji wirusa *varicella zoster*.

Należy podkreślić, że odsetek pacjentów, którzy ukończyli zaplanowane leczenie indukcyjne (3 cykle) był wysoki i wyniósł 96% (227/236) w grupie VTD oraz 92% (219/238) w grupie TD.

Zbyt krótki okres leczenia (3 cykle, po 21 dni każdy) zastosowany w badaniu *Cavo 2010* sprawił, że powyższa próba kliniczna nie została włączona do analizy głównej niniejszego raportu. Nie przeprowadzono również metaanalizy z badaniem *Rosifol 2012* z uwagi na zidentyfikowane rozbieżności przedstawione w Rozdziale 6.

### 11.3. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Cavo 2010* wyniki dla głównego punktu końcowego z zakresu skuteczności klinicznej tj. CR/nCR zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, czyli dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*). Reguła ITT dla ww. punktu końcowego została zachowana zarówno po zastosowanym leczeniu indukcyjnym, jak i po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT, ang. *autologous stem-cell transplantation*). W przypadku pozostałych punktów końcowych analizowanych w badaniu tj.: czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas całkowitego przeżycia, odpowiedź na leczenie (CR, PR, VGPR etc.) wyniki również przedstawiono dla populacji ITT. W ocenie skuteczności leczenia wykorzystano zaktualizowane kryteria zaproponowane przez *European Group for Bone and Marrow Transplantation (EBMT)*.

#### 11.3.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

W badaniu *Cavo 2010* jednym z głównych punktów końcowych był czas przeżycia wolny od progresji choroby. Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 107.  
Hazard względny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; populacja ITT; VD vs. VAD (*Cavo 2010*)

Badanie	I	N	Mediana PFS w msc	HR (95% CI), p	GRADE
<b>Cavo 2010 (II A)</b>	VTD	236	bd	0,63 (0,45; 0,88) p=0,0061	wysoka
	TD	238	bd		

I – interwencja, NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

Hazard względny przedstawiony w badaniu wynosi 0,63 (95% CI: 0,45; 0,88) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść terapii schematem VTD. A zatem, po zastosowanym leczeniu ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie bortezomibu (schemat VTD) zmniejszyło się o 37% w porównaniu do tego ryzyka w grupie TD. Obliczony hazard względny jest istotny statystycznie na korzyść leczenia schematem VTD.

##### 11.3.1.1. Wskaźnik 3-letniego PFS

Dodatkowo, w badaniu *Cavo 2010* ocenie poddano również 3-letni wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby. Istotnym jest fakt, iż wartości podane w tabeli poniżej autorzy badania



oszacowali na podstawie estymatorów Kaplan-Meier. Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 108.**

**Wskaźnik 3-letniego przeżycia wolnego o progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010)**

Badanie	I	N	% (95% CI)	p	GRADE
Cavo 2010 (II A)	VTD	236	68 (bd)	p=0,0057	średnia
	TD	238	56 (bd)		

I – interwencja

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów, którzy przeżyli pierwszy rok badania bez progresji choroby w grupie VTD był istotnie większy (68%) w odniesieniu do grupy leczonej schematem TD (56%).

### 11.3.2. Wskaźnik 3-letniego przeżycia całkowitego (OS)

W badaniu Cavo 2010 analizowano również odsetki pacjentów, którzy dla 3-rocznego okresu obserwacji uzyskali przeżycie całkowite. Istotnym jest fakt, iż wartości podane w tabeli poniżej autorzy badania oszacowali na podstawie estymatorów Kaplan-Meier. W tabeli zamieszczono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 109.**

**Wskaźnik 3-letniego przeżycia całkowitego; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010)**

Badanie	I	N	% (95% CI)	p	GRADE
Cavo 2010 (II A)	VTD	236	86 (bd)	p=0,30	średnia
	TD	238	84 (bd)		

I – interwencja

Dane powyżej wskazują, że analizowany wskaźnik 3-rocznego całkowitego przeżycia jest zbliżony w obu porównywanych grupach (86% vs. 84%). Nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w ocenie omawianego punktu końcowego (p = 0,30).

### 11.3.3. Czas do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby

W badaniu Cavo 2010 jednym z ocenianych punktów końcowych był czas do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby. Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 110.**  
Hazard względny wystąpienia progresji lub nawrotu choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010)

Badanie	I	N	% (95% CI)	HR (95% CI), p	GRADE
Cavo 2010 (II A)	VTD	236	29 (bd)	0,61 (0,43; 0,87) p=0,0073	wysoka
	TD	238	39 (bd)		

I – interwencja

Przedstawiony w badaniu Cavo 2010 hazard względny jest równy 0,61 (95% CI: 0,43; 0,87), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia progresji lub nawrotu choroby w grupie VTD stanowi 61% tego prawdopodobieństwa wśród pacjentów leczonych TD. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

#### 11.3.4. Czas do wystąpienia CR lub nCR

W próbie klinicznej Cavo 2010 poddano ocenie czas do całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie. Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 111.**  
Hazard względny czasu do wystąpienia całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR/nCR); populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010)

Badanie	I	N	Mediana CR/nCR (95% CI) w msc	HR (95% CI), p	GRADE
Cavo 2010 (II A)	VTD	236	9,0 (1,0; NR)	0,61 (0,49; 0,76) p<0,0001	wysoka
	TD	238	14,0 (8,4; NR)		

I – interwencja, NE – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że czas do wystąpienia CR/nCR był istotnie dłuższy w grupie kontrolnej (14 msc) w porównaniu do grupy VTD (9 msc). Hazard względny wystąpienia całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie obliczony przez autorów badania wynosi 0,61 (95% CI: 0,49; 0,76). A zatem, prawdopodobieństwo wystąpienia CR/nCR w grupie VTD stanowi 61% tego prawdopodobieństwa wśród pacjentów leczonych schematem TD. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść leczenia VTD.

#### 11.3.5. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

W badaniu Cavo 2010 poddano ocenie liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*, CR) po leczeniu indukcyjnym oraz po pierwszym oraz drugim przeszczepie auto-SCT. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 112.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Cavo 2010 (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	VTD	236	44 (19,0)	4,73 (2,32; 10,41)	4,03 (2,17; 7,57)	8 (6; 12)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	11 (5,0)				
	Po pierwszym przeszczepie auto-SCT						
	VTD	236	89 (38,0)	2,06 (1,36; 3,15)	1,66 (1,25; 2,22)	7 (5; 15)	wysoka
	TD	238	54 (23,0)				
	Po drugim przeszczepie auto-SCT						
	VTD	236	98 (42,0)	1,64 (1,10; 2,44)	1,37 (1,08; 1,76)	9 (6; 38)	wysoka
	TD	238	72 (30,0)				

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

Ilorazy szans obliczone dla wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie wynoszą odpowiednio 4,73 (95% CI: 2,32; 10,41) po leczeniu indukcyjnym 2,06 (95% CI: 1,36; 3,15) po pierwszym przeszczepieniu komórek macierzystych oraz 1,64 (95% CI: 1,10; 2,44) po drugim przeszczepieniu komórek macierzystych. A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VTD jest odpowiednio 4,73 (po leczeniu indukcyjnym), 2,06 (po pierwszym auto-SCT) oraz 1,64 (po drugim auto-SCT) razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wszystkie uzyskane wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść leczenia schematem VTD.

Dla całkowitej odpowiedzi na leczenie obliczono dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).

Obliczone na podstawie wyników z badania Cavo 2010 korzyści względne wynoszą 4,03 (95% CI: 2,17; 7,57) po leczeniu indukcyjnym; 1,66 (95% CI: 1,25; 2,22) po pierwszym auto-SCT oraz 1,37 (95% CI: 1,08; 1,76). W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących schemat VTD jest 4,03; 1,66 oraz 1,37 razy większe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie TD. Parametr NNT jest równy 8 (95% CI: 6; 12) po leczeniu indukcyjnym; 7 (95% CI: 5; 15) po pierwszym auto-SCT oraz 9 (95% CI: 6; 38). Zatem, lecząc 8 pacjentów przez okres indukcji oraz 7 pacjentów, którzy przeszli 1 auto-SCT oraz 9 pacjentów, którzy przeszli 2 auto-SCT schematem VTD, zamiast schematem TD, uzyska się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie.

### 11.3.6. Wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie/prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR/nCR)

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia wskaźnika CR/nCR określonej zgodnie z kryteriami EBMT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 113.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia CR/nCR; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT(95% CI)*	GRADE
Cavo 2010 (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	VTD	236	73 (31,0)	3,50 (2,11; 5,92)	2,73 (1,84; 4,09)	6 (4; 9)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	27 (11,0)				
	Po pierwszym przeszczepie auto-SCT						
	VTD	236	123 (52,0)	2,41 (1,63; 3,57)	1,68 (1,34; 2,11)	5 (4; 9)	wysoka
	TD	238	74 (31,0)				
	Po drugim przeszczepie auto-SCT						
	VTD	236	130 (55,0)	1,75 (1,20; 2,56)	1,34 (1,11; 1,62)	8 (5; 21)	wysoka
	TD	238	98 (41,0)				

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; <sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

Dane powyżej wskazują, że odsetki pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie wskaźnika CR/nCR były istotnie większe w grupie ocenianej interwencji (31% po leczeniu indukcyjnym oraz 52-55% po 1-2 auto-SCT) w porównaniu do grupy kontrolnej TD (11% po leczeniu indukcyjnym oraz 31-41% po 1-2 auto-SCT).

Obliczone ilorazy szans wystąpienia CR/nCR wynoszą odpowiednio:

- 3,50 (95% CI: 2,11; 5,92) po leczeniu indukcyjnym co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VTD jest 3,50 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie leczenia schematem TD. Wykazano znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji;
- 2,41 (95% CI: 1,63; 3,57) po pierwszym przeszczepieniu komórek macierzystych. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VTD jest 2,40 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie leczenia schematem TD. Wykazano znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji;
- 1,75 (95% CI: 1,20; 2,56) po drugim przeszczepieniu komórek macierzystych. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VTD



jest 1,75 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie leczenia schematem TD. Wykazano znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Autorzy raportu obliczyli dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).

Obliczone korzyści względne dla wskaźnika CR/nCR wynoszą 2,73 (95% CI: 1,84; 4,09) po indukcji oraz 1,68 (95% CI: 1,34; 2,11) po pierwszym auto-SCT oraz 1,34 (95% CI: 1,11; 1,62) po drugim auto-SCT. W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących schemat VTD jest 2,73; 1,68 oraz 1,34 razy większe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie TD odpowiednio po leczeniu indukcyjnym oraz po pierwszym i drugim auto-SCT. NNT są równe 6 (95% CI: 4; 9) po leczeniu indukcyjnym oraz 5 (95% CI: 4; 9) po pierwszym przeszczepie oraz 8 (95% CI: 5; 21). Zatem lecząc 6, 5 oraz 8 pacjentów bortezomibem podawanym w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem, zamiast samym talidomidem i deksametazonem odpowiednio przez okres leczenia indukcyjnego lub po przeprowadzonym przeszczepie (pierwszym oraz drugim), uzyska się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia odpowiedzi CR/nCR. Wynik parametru NNT świadczy o istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego.

### 11.3.7. Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie lub lepsza ( $\geq$ VGPR)

W badaniu *Cavo 2010* poddano ocenie również liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*, VGPR) po leczeniu indukcyjnym oraz przeszczepieniu komórek macierzystych. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 114.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepszej ( $\geq$ VGPR); populacja ITT; VTD vs. TD (*Cavo 2010*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT(95% CI)*	GRADE
Cavo 2010 (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	VTD	236	146 (62,0)	4,23 (2,82; 6,34)	2,23 (1,78; 2,82)	3 (3; 4)	wysoka <sub>2</sub>
	TD	238	66 (28,0)				
	Po pierwszym przeszczepie auto-SCT						
	VTD	236	186 (79,0)	2,74 (1,80; 4,20)	1,37 (1,21; 1,56)	5 (4; 8)	wysoka
	TD	238	137 (58,0)				
	Po drugim przeszczepie auto-SCT						
	VTD	236	193 (82,0)	2,54 (1,63; 3,98)	1,28 (1,15; 1,44)	6 (4; 11)	wysoka
	TD	238	152 (64,0)				

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; <sup>2</sup>Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym



Ilorazy szans obliczone dla wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepszej ( $\geq$  VGPR) wynoszą odpowiednio 4,23 (95% CI: 2,82; 6,34) po leczeniu indukcyjnym; 2,74 (95% CI: 1,80; 4,20) po pierwszym przeszczepieniu komórek macierzystych oraz 2,54 (95% CI: 1,63; 3,98). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VTD jest odpowiednio 4,23 (po leczeniu indukcyjnym); 2,74 (po pierwszym auto-SCT) oraz 2,54 (po drugim auto-SCT) razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wszystkie uzyskane wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść leczenia schematem VTD.

Dla całkowitej odpowiedzi na leczenie obliczono dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).

Obliczone na podstawie wyników z badania *Cavo 2010* korzyści względne wynoszą 2,23 (95% CI: 1,78; 2,82) po leczeniu indukcyjnym; 1,37 (95% CI: 1,21; 1,56) po pierwszym auto-SCT oraz 1,28 (95% CI: 1,15; 1,44) po drugim auto-SCT. W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących schemat VTD jest 2,23; 1,37 oraz 1,28 razy większe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie TD. Parametr NNT jest równy 3 (95% CI: 3; 4) po leczeniu indukcyjnym; 5 (95% CI: 4; 8) po pierwszym auto-SCT oraz 6 (95% CI: 4; 11) po drugim auto-SCT. Zatem, lecząc schematem VTD, zamiast schematem TD 3 pacjentów przez okres indukcji oraz 5 pacjentów, którzy przeszli 1 auto-SCT oraz 6 pacjentów, którzy przeszli 2 auto-SCT uzyska się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepszej.

#### **11.3.8. Częściowa odpowiedź na leczenie lub lepsza ( $\geq$ PR)**

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia u pacjentów z próby klinicznej *Cavo 2010* częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepszej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 115.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepszej; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT(95% CI)*	GRADE	
<b>Po leczeniu indukcyjnym</b>								
<b>Cavo 2010 (II A)</b>	VTD	236	220 (93,0)	3,75 (2,02; 7,27)	1,19 (1,10; 1,29)	7 (5; 12)	wysoka	
	TD	238	187 (79,0)					
	<b>Po pierwszym przeszczepie auto-SCT</b>							
	VTD	236	220 (93,0)	2,53 (1,32; 5,02)	1,10 (1,04 ;1,18)	12 (7 ;32)	wysoka	
	TD	238	201 (84,0)					
	<b>Po drugim przeszczepie auto-SCT</b>							
VTD	236	220 (93,0)	2,69 (1,42; 5,32)	1,11 (1,05; 1,20)	11 (7; 26)	wysoka		
TD	238	199 (84,0)						

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Dane powyżej wskazują, że odsetki pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepszej były istotnie większe w grupie ocenianej interwencji (93%) w porównaniu do grupy kontrolnej TD (79%-84%).

Obliczone ilorazy szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepszej wynoszą odpowiednio:

- 3,75 (95% CI: 2,02; 7,27) po leczeniu indukcyjnym co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VTD jest 3,75 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie otrzymującej schemat TD. Wykazano znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji;
- 2,53 (95% CI: 1,32; 5,02) po pierwszym przeszczepieniu komórek macierzystych. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VTD jest 2,53 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie otrzymującej schemat TD. Wykazano znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji;
- 2,69 (95% CI: 1,42; 5,32) po drugim przeszczepieniu komórek macierzystych. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VTD jest 2,69 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie otrzymującej schemat TD. Wykazano znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Autorzy raportu obliczyli dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).

Obliczone korzyści względne dla  $\geq$ PR wynoszą 1,19 (95% CI: 1,10; 1,29) po indukcji oraz 1,10 (95% CI: 1,04; 1,18) po pierwszym auto-SCT oraz 1,11 (95% CI: 1,05; 1,20) po drugim

auto-SCT. W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących schemat VTD jest 1,19; 1,10 oraz 1,11 razy większe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie TD odpowiednio po leczeniu indukcyjnym oraz po pierwszym i drugim auto-SCT. NNT są równe 7 (95% CI: 5; 12) po leczeniu indukcyjnym oraz 12 (95% CI: 7; 32) po pierwszym przeszczepie oraz 11 (95% CI: 7; 26) po drugim przeszczepie. Zatem lecząc 7, 12 oraz 11 pacjentów bortezomibem podawanym w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem zamiast samym talidomidem i deksametazonem odpowiednio przez okres leczenia indukcyjnego lub po przeprowadzonym przeszczepie (pierwszym oraz drugim) uzyska się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepszej.

### 11.3.9. Minimalna odpowiedź lub stabilizacja choroby (MR lub SD)

W badaniu *Cavo 2010* poddano ocenie liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali minimalną odpowiedź na leczenie (ang. *minimal response*, MR) lub stabilizację choroby po leczeniu indukcyjnym oraz po pierwszy i drugim auto-SCT. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 116.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (*Cavo 2010*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNH(95% CI)*	GRADE
<i>Cavo 2010</i> (II A)	Po leczeniu indukcyjnym						
	VTD	236	16 (7,0)	0,37 (0,19; 0,71)	0,41 (0,24; 0,71)	11 (7; 26)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	39 (16,0)				
	Po pierwszym przeszczepie auto-SCT						
	VTD	236	15 (6,0)	0,74 (0,34; 1,57)	-	-	wysoka
	TD	238	20 (8,0)				
Po drugim przeszczepie auto-SCT							
VTD	236	14 (6,0)	0,73 (0,33; 1,57)	-	-	wysoka	
TD	238	19 (8,0)					

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; <sup>2</sup> Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

Iloraz szans obliczony dla wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenia lub stabilizacji choroby wynosi 0,37 (95% CI: 0,19; 0,71) po leczeniu indukcyjnym co oznacza, iż szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VTD jest mniejsza w porównaniu do grupy leczonej schematem TD. Uzyskany wyniki był znamieny statystycznie na korzyść leczenia schematem TD. Z kolei iloraz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego po pierwszym oraz drugim przeszczepieniu komórek macierzystych wynosi 0,74 (95% CI: 0,34; 1,57) oraz 0,73 (95% CI: 0,33; 1,57) i nie wykazują znamienności statystycznej.

W przypadku minimalnej odpowiedzi na leczenie ocenianej po leczeniu indukcyjnym obliczono dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative benefit*; korzyść względna) oraz parametr NNH (ang. *number needed to harm*).

Obliczona na podstawie wyników z badania *Cavo 2010* korzyść względna wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby wynosi 0,41 (95% CI: 0,24; 0,71). W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących schemat VTD stanowi 41% tego prawdopodobieństwa w grupie TD. Parametr NNH jest równy 11 (95% CI: 7; 26). Zatem, lecząc 11 pacjentów schematem VTD zamiast schematem TD, nie uda się uzyskać u jednego pacjenta minimalnej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby.

### 11.3.10. Progresja choroby (PD)

W badaniu *Cavo 2010* oceniano liczbę i odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowanym leczeniu indukcyjnym oraz po zastosowanym przeszczepie (1 oraz 2 auto-SCT). Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 117.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (*Cavo 2010*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR(95% CI)*	NNT(95% CI)*	GRADE
<i>Cavo 2010 (II A)</i>	Po leczeniu indukcyjnym						
	VTD	236	0 (0,0)	0,04 (0,00; 0,35)^	0,00 (0,00; 0,32)	20 (12; 35)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	12 (5,0)				
	Po pierwszym przeszczepie auto-SCT						
	VTD	236	1 (<1,0)	0,06 (0,001; 0,36)	0,06 (0,01;0,34)	15 (10; 27)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	17 (7,0)				
	Po drugim przeszczepie auto-SCT						
	VTD	236	2 (1,0)	0,09 (0,01; 0,39)	0,10 (0,03; 0,38)	14 (9; 24)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	20 (8,0)				

I – interwencja, auto-SCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych;

<sup>2</sup> Bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

Obliczone ilorazy szans wystąpienia progresji choroby wynoszą 0,04 (95% CI: 0,00; 0,35) po leczeniu indukcyjnym oraz 0,06 (95% CI: 0,001; 0,36) po przeprowadzonym pierwszym oraz drugim auto-SCT. Otrzymane wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. A zatem, szansa wystąpienia progresji choroby w grupie leczonej schematem VTD stanowi odpowiednio 4%, 6% oraz 9% analogicznej szansy w grupie kontrolnej TD.



### 11.3.11. Progresja lub zgon w czasie badania

W badaniu *Cavo 2010* poddano ocenie liczbę i odsetki pacjentów, u których w czasie badania wystąpiła progresja lub zgon. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 118.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia progresji lub zgonu w czasie badania; populacja ITT; VTD vs. TD (*Cavo 2010*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
<i>Cavo 2010</i> (II A)	VTD	236	58 (25,0)	0,58 (0,38; 0,87)	0,68 (0,51; 0,90)	9 (6; 31)	wysoka
	TD	238	86 (36,0)				

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia w czasie badania progresji choroby lub zgonu wynosi 0,58 (95% CI: 0,38; 0,87). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej schematem VTD stanowi 58% analogicznej szansy w grupie TD. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść schematu VTD.

Obliczone ryzyko względne jest równe 0,68 (95% CI: 0,51; 0,90). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie leczonej VTD stanowi 68% tego prawdopodobieństwa w grupie TD. Uzyskany wynik świadczy o uzyskaniu znamienności statystycznej na korzyść ocenianej interwencji. Wartość obliczonego dla omawianego punktu końcowego parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 6; 31). Zatem lecząc w czasie badania 9 pacjentów schematem VTD, zamiast TD, można uniknąć wystąpienia odpowiednio 1 dodatkowego przypadku progresji choroby lub zgonu.

### 11.4. Profil bezpieczeństwa

Autorzy badania *Cavo 2010* analizowali bezpieczeństwo interwencji (VTD vs. TD) z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Rezygnacje z leczenia;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg NCI-CTCAE;
- Neuropatia obwodowa w 2. stopniu nasilenia wg NCI-CTCAE;
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w stopniu 1-4 wg NCI-CTCAE) takie jak: zaparcia, neuropatia, wysypka skórna, gorączka, zakażenia, obrzęki oraz zdarzenia żołądkowo-jelitowe;
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg NCI-CTCAE.



Wyniki dla wszystkich punktów końcowych analizy bezpieczeństwa, które analizowano w badaniu *Cavo 2010* zostały przedstawione dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów biorących udział w badaniu (tj. VTD: 236 pts vs. TD: 238 pts). Analizę bezpieczeństwa porównywanych interwencji uwzględniono na okres po leczeniu indukcyjnych. Nie odnaleziono danych dotyczących odnotowanych działań niepożądanych po przeszczepie. W publikacji pełnotekstowej *Cavo 2010* brak informacji w zakresie kryteriów oceny zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events* wersja 3.0 (CTCAE).

#### 11.4.1. Rezygnacja z leczenia w czasie lub po terapii indukcyjnej

W badaniu *Cavo 2010* poddano ocenie częstość rezygnacji pacjentów z leczenia w czasie lub po terapii indukcyjnej z wyszczególnieniem przyczyn odnotowanych rezygnacji (tj. np. z powodu toksyczności, zgonu, progresji choroby, innych). Wyniki przedstawiono dla populacji ITT. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 119.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z leczenia w czasie lub po terapii indukcyjnej; populacja ITT; VTD vs. TD (*Cavo 2010*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Cavo 2010 (II A)</i>	<b>Ogółem</b>						
	VTD	236	13 (6,0)	0,48 (0,22; 0,99)	0,50 (0,27; 0,94)	19 (10; 208)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	26 (11,0)				
	<b>Z powodu toksyczności</b>						
	VTD	236	10 (4,0)	1,46 (0,49; 4,60)	-	-	wysoka
	TD	238	7 (3,0)				
	<b>Z powodu progresji choroby</b>						
	VTD	236	0 (0,0)	0,04 (0,00; 0,35) <sup>^^</sup>	0,04 (0,00; 0,32)	20 (12; 35)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	12 (5,0)				
	<b>Z innych przyczyn</b>						
	VTD	236	2 (1,0)	0,28 (0,03; 1,51)	-	-	wysoka
	TD	238	7 (3,0)				
	<b>Z powodu wczesnych zgonów<sup>^</sup></b>						
	VTD	236	1 (1,0)	7,45 (0,15; 375,57) **	-	-	wysoka
TD	238	0 (0,0)					

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

\*\*Obliczono metodą Peto

<sup>^</sup>Nie podano dokładnie w jakim okresie miał wystąpić zgon, aby można go określić jako wczesny

<sup>^^</sup>Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia w analizowanym okresie obserwacji rezygnacji z leczenia ogółem jest istotnie niższa w grupie VTD (6%) w porównaniu do grupy TD (11%). Istotnym jest, że w grupie ocenianej interwencji (VTD)

nie wystąpiły rezygnacje z powodu progresji choroby w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie odnotowano 5 przypadków wystąpienia ww. punktu końcowego.

Obliczone ilorazy szans wynoszą 0,48 (95% CI: 0,22; 0,99) dla rezygnacji z leczenia ogółem oraz 0,04 (95% CI: 0,00; 0,35) dla rezygnacji z leczenia z powodu progresji choroby. A zatem szanse wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem oraz rezygnacji z leczenia z powodu progresji choroby w grupie VTD stanowią odpowiednio 48% oraz 4% analogicznych szans w grupie TD. Oba wyniki są znamienne statystycznie na korzyść leczenia bortezomibem podawanym w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem.

Wartość obliczonego parametru NNT wynosi 19 (95% CI: 10; 208) dla rezygnacji ogółem oraz 20 (95% CI: 12; 35) dla rezygnacji z powodu progresji choroby. Zatem lecząc odpowiednio 19 oraz 20 pacjentów schematem VTD, zamiast TD przez zastosowany okres leczenia indukcyjnego, można uniknąć wystąpienia odpowiednio 1 dodatkowego przypadku rezygnacji z leczenia ogółem oraz 1 dodatkowego przypadku rezygnacji z leczenia z powodu progresji choroby.

W przypadku pozostałych rezygnacji z leczenia (tj. z powodu toksyczności, wczesnych zgonów, innych przyczyn) obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

#### 11.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *Cavo 2010* oceniano wystąpienie ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia zgodnie z *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 3.0 (CTCAE)*. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 120.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg NCI-CTCAE; populacja ITT; VTD vs. TD (*Cavo 2010*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
Cavo 2010 (II A)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem						
	VTD	236	31 (13,0)	1,05 (0,59; 1,86)	-	-	wysoka
	TD	238	30 (18,0)				
	Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia						
	VTD	236	132 (56,0)	2,55 (1,73; 3,77)	1,69 (1,37; 2,09)	5 (4; 8)	wysoka
TD	238	79 (33,0)					

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, że odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem był niższy w grupie ocenianej interwencji (18%) w porównaniu do grupy kontrolnej (13%). Obliczony iloraz szans wynosi 1,05 (95% CI: 0,59; 1,86) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Natomiast obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych występujących w 3. lub 4. stopniu nasilenia według NCI-CTCAE wynosi 2,55 (95% CI: 1,73; 3,77) i wykazuje znamienność

statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie VTD jest 2,55 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (TD).

#### 11.4.2. Neuropatia obwodowa w 2. stopniu nasilenia wg NCI-CTCAE

Autorzy próby klinicznej *Cavo 2010* przedstawili wyniki dotyczące wystąpienia u pacjentów po zastosowanym leczeniu indukcyjnym neuropatii obwodowej w 2. stopniu nasilenia według NCI-CTCAE. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 121.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia neuropatii obwodowej w 2. stopniu nasilenia wg NCI CTCAE; populacja ITT; VTD vs. TD (*Cavo 2010*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	GRADE
<i>Cavo 2010</i> (II A)	VTD	236	15 (6,0)	1,55 (0,63; 3,94)	-	-	wysoka
	TD	238	10 (4,0)				

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie powyższych danych iloraz szans wystąpienia neuropatii obwodowej w 2. stopniu nasilenia według NCI-CTCAE wynosi 1,55 (95% CI: 0,63; 3,94) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 11.4.3. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

W badaniu *Cavo 2010* analizowano również częstość wystąpienia niehematologicznych zdarzeń niepożądanych (w stopniu 1-4 wg NCI-CTCAE) takich jak: zaparcia, neuropatia, wysypka skórna, gorączka, zakażenia, obrzęki oraz zdarzenia żołądkowo-jelitowe.

Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 122.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia niehematologicznych zdarzeń niepożądanych (w stopniu 1-4 wg NCI-CTCAE); populacja ITT; VTD vs. TD (*Cavo 2010*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
<i>Cavo 2010</i> (II A)	<b>Zaparcia</b>						
	VTD	236	99 (42,0)	1,84 (1,24; 2,76)	1,49 (1,16; 1,92)	8 (5; 20)	wysoka
	TD	238	67 (28,0)				
	<b>Neuropatia</b>						
	VTD	236	80 (34,0)	3,08 (1,92; 4,99)	2,37 (1,67; 3,40)	6 (4; 9)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	34 (14,0)				
	<b>Wysypka skórna</b>						
	VTD	236	67 (28,0)	5,15 (2,86; 9,69)	3,97 (2,44; 6,55)	5 (4; 7)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	17 (7,0)				
	<b>Gorączka</b>						
	VTD	236	28 (12,0)	1,20 (0,65; 2,24)	-	-	wysoka
	TD	238	24 (10,0)				
	<b>Zakażenia</b>						
	VTD	236	24 (10,0)	0,66 (0,36; 1,18)	-	-	wysoka
	TD	238	35 (15,0)				
	<b>Obrzęki</b>						
VTD	236	25 (11,0)	2,05 (0,98; 4,48)	-	-	wysoka	
TD	238	13 (5,0)					



Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
	Zdarzenia żołądkowo-jelitowe (z wykluczeniem zaparć)						
	VTD	236	46 (19,0)	2,79	2,44	9 (6; 19)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	19 (8,0)	(1,54; 5,22)	(1,49; 4,03)		

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>2</sup>Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

Ilorazy szans obliczone dla wystąpienia następujących punktów końcowych wymienionych poniżej wykazały, że ryzyko ich wystąpienia jest większe w grupie leczonej schematem VTD) w porównaniu do grupy leczonej schematem TD:

- Zaparcia: OR (95% CI) = 1,84 (1,24; 2,76); NNT (95% CI) = 8 (5; 20). Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie VTD jest 1,84 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej;
- Neuropatia: OR (95% CI) = 3,08 (1,92; 4,99); NNT (95% CI) = 6 (4; 9). Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej i oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie VTD jest 3,08 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej;
- Wysypka skórna: OR (95% CI) = 5,15 (2,86; 9,69); NNT (95% CI) = 5 (4; 7). Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie VTD jest 5,15 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej;
- Zdarzenia żołądkowo-jelitowe: OR (95% CI) = 2,79 (1,54; 5,22); NNT (95% CI) = 9 (6; 19). Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie VTD jest 2,79 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej;

Przeprowadzone analizy wykazały brak znamienności statystycznej ( $p > 0,05$ ) pomiędzy podaniem w grupie badanej schematu VTD, a zastosowaniem schematu TD w grupie kontrolnej w zakresie wystąpienia takich analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa jak: gorączka, zakażenia oraz obrzęki.

#### 11.4.4. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia wg NCI-CTCAE

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego niehematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących w 3. lub 4. stopniu nasilenia według NCI-CTCAE oraz raportowanych w czasie leczenia indukcyjnego. Dla omawianego punktu końcowego wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT (ang. *intention to treat*).

Tabela 123.

Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia raportowanych w czasie leczenia indukcyjnego; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
Cavo 2010 (II A)	<b>Ogółem</b>						
	VTD	236	120 (51)	2,34 (1,58; 3,47)	1,66 (1,32; 2,09)	5 (4; 9)	wysoka
	TD	238	73 (31,0)				
	<b>Wysypka skórna</b>						
	VTD	236	24 (10,0)	6,62 (2,22; 26,60)	6,05 (2,24; 16,52)	12 (8; 22)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	4 (2,0)				
	<b>Neuropatia obwodowa</b>						
	VTD	236	23 (10,0)	5,03 (1,82; 17,20)	4,64 (1,86; 11,65)	14 (9; 28)	wysoka <sup>2</sup>
	TD	238	5 (2,0)				
	<b>Zakrzepica żył głębokich</b>						
	VTD	236	8 (3,0)	0,66 (0,23; 1,80)	-	-	wysoka
	TD	238	12 (5,0)				
	<b>Zaparcia</b>						
	VTD	236	10 (4,0)	1,46 (0,49; 4,60)	-	-	wysoka
	TD	238	7 (3,0)				
	<b>Zakażenia (z wykluczeniem płuca)</b>						
	VTD	236	7 (3,0)	0,63 (0,20; 1,82)	-	-	wysoka
	TD	238	11 (5,0)				
	<b>Zdarzenia żołądkowo-jelitowe (z wykluczeniem zaparć)</b>						
	VTD	236	5 (2,0)	5,13 (0,57; 243,63)	-	-	wysoka
	TD	238	1 (<1,0)				
	<b>Toksyczność sercowa</b>						
	VTD	236	5 (2,0)	1,01 (0,23; 4,45)	-	-	wysoka
TD	238	5 (2,0)					
<b>Toksyczność wątrobowa</b>							
VTD	236	4 (2,0)	0,57 (0,12; 2,28)	-	-	wysoka	
TD	238	7 (3,0)					
<b>Gorączka</b>							
VTD	236	3 (1,0)	1,01 (0,06; 16,17)**	-	-	wysoka	
TD	238	3 (1,0)					
<b>Obrzęki</b>							
VTD	236	2 (1,0)	1,01 (0,14; 7,20)**	-	-	wysoka	
TD	238	2 (1,0)					

I – interwencja,

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

\*\*Obliczono metodą Peto

Dane przedstawione w powyższej tabeli wskazują, że po leczeniu indukcyjnym istotnie częściej w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano wystąpienie 3. lub 4. stopnia: niehematologicznych zdarzeń niepożądanych ogółem (51% vs 31%), wysypki (10% vs 2%) oraz neuropatii obwodowej (10% vs 2%). Obliczone ilorazy szans dla ww. punktów końcowych są istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

W przypadku pozostałych poddanych ocenie niehematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących w 3. lub 4. stopniu nasilenia obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.



## **12. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA**

### **12.1. Cel**

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest bortezomib podawany dożylnie w skojarzeniu z deksametazonem lub z talidomidem i deksametazonem. Wskazaniem terapeutycznym jest leczenie indukcyjne u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, kwalifikujących się do wysokich dawek chemioterapii z przeszczepem komórek macierzystych.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa opiera się na identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Velcade®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 29-30 października 2013 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) oraz aktualnego raportu dotyczącego bezpieczeństwa PSUR [7].

### **12.2. Zakres analizy**

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem bortezomibu (Velcade®) podawanego w schematach VD (bortezomib/ deksametazon) oraz VTD (bortezomib/ talidomid / deksametazon) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Velcade® [3], raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] oraz

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [6] i aktualnego PSUR (*Periodic Safety Update Report*) [7].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego raportu PSUR.

Mając na uwadze wytyczne AOTM rozszerzono kryteria włączenia o badania bez randomizacji oraz badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w randomizowanych badaniach klinicznych oraz badaniach postmarketingowych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w sprawozdaniach EPAR (EMA), w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest bortezomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem lub deksametazonem i talidomidem. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań, rodzaj komparatora czy jednostkę chorobową.

### **12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Velcade® [3]**

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa związanego z zastosowaniem terapii bortezomibem dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [3] dokonano zestawienia działań niepożądanych (z uwzględnieniem częstości ich występowania), które zostały zgłoszone w trakcie przeprowadzonych badań jak również w raportach stworzonych po wprowadzeniu leku do obrotu.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii produktem leczniczym Velcade® były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, pólpasiec i ból mięśni. Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii produktem leczniczym Velcade® obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną [3].

Wymienione w tabeli poniżej działania niepożądane miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy związany ze stosowaniem produktu leczniczego

Velcade®. Zawarte w tabeli poniżej (Tabela 124) działania niepożądane pochodzą ze zintegrowanego zestawu danych od 5 313 pacjentów, z których 3 515 było leczonych produktem Velcade® w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> p.c. W sumie produkt leczniczy Velcade® w leczeniu szpiczaka mnogiego otrzymywało 3 493 pacjentów.

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem [3].

Tabela 124.

Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Velcade® w monoterapii lub terapii skojarzonej [3]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	półpasec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc*, zakażenie*, opryszczka zwykła*, zakażenie grzybicze*
	Niezbyt często	zakażenia bakteryjne *, zakażenia wirusowe *, posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, odoskrzelowe zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki*, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu#, bakteriami (w tym staphylococcus), jęczmień, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie związane z obecnością cewnika, zakażenie skóry*, zakażenie ucha*, zakażenie gronkowcem*
	Rzadko	zapalenie opon mózgowych (w tym bakteryjne), zakażenie wirusem Epsteina-Barr'a, opryszczka narządów płciowych, zakażenie zęba, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowatego, powirusowy zespół zmęczenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	nowotwór złośliwy, białaczka plazmocytoza, rak nerkowokomórkowy, guz, ziarniak grzybiasty, nowotwór łagodny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość*, leukopenia*
	Często	limfopenia*
	Niezbyt często	pancytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna #
	Rzadko	rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowego, trombocytoza*, zakrzepica*, zespół nadlepkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, płamica małopłytkowa, inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, naciek limfocytarny
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk naczyniowy#, nadwrażliwość*
	Rzadko	wstrząs anafilaktyczny, amyloidoza, reakcja kompleksów, immunologicznych Typu III
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
	Rzadko	zespół Cushing'a*, niedoczynność tarczycy



Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów*
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipernatremia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów
	Rzadko	hipermagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia*, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, choroba metaboliczna, niedobór witamin B, niedobór witaminy B12, skaza moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu
Zaburzenia psychiczne	Często	zmiany nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu*
	Niezbyt często	zaburzenia psychiczne*, omamy*, zaburzenia psychotyczne*, splątanie*, niepokój
	Rzadko	myśli samobójcze*, zaburzenia adaptacyjne, delirium, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	neuropatia obwodowa*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*
	Często	neuropatia ruchowa, utrata świadomości (w tym omdlenia), zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, letarg, ból głowy*
	Niezbyt często	drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza*, zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi*, zaburzenia pamięci (bez demencji)*, encefalopatia*, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii#, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból poopryszczkowy, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omam węchowy
	Rzadko	krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwienności, śpiączka, brak równowagi układu autonomicznego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, zamroczenie, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, zwiększona aktywność psychomotoryczna, ucisk rdzenia kręgowego, inne nieokreślone zaburzenia poznawcze, zaburzenia ruchowe, inne nieokreślone zaburzenia układu nerwowego, zapalenie korzeni nerwowych, ślinienie się, hipotonia
Zaburzenia oka	Często	obrzęk oka*, nieprawidłowe widzenie*, zapalenie spojówek*
	Niezbyt często	krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, zapalenie gałki ocznej*, przekrwienie gałki ocznej, podwójne widzenie, zespół suchego oka*, podrażnienie oka*, ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka
	Rzadko	uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotopsja, neuropatia wzrokowa#, zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie*)
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy*
	Niezbyt często	zaburzenie słuchu (w tym szumy)*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie), dyskomfort uszu*



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Rzadko	krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, inne nieokreślone zaburzenia uszu
Zaburzenia serca	Często	tachykardia*
	Niezbyt często	tamponada serca#, zatrzymanie krążenia i oddechu*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, arytmia*, kołatania serca, dławica piersiowa, zapalenie osierdzia (w tym wysięk osierdziowy)*, kardiomiopatia*, dysfunkcja komór*, bradykardia
	Rzadko	trzępotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy*, zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny), Torsade de pointes, dławica piersiowa niestabilna, zaburzenia zastawek serca*, niewydolność tętnic wieńcowych, zatrzymanie zatokowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie*
	Niezbyt często	incydent naczyniowo-mózgowy#, zakrzepica żył głębokich*, krwotok*, zakrzepowe zapalenie żył (w tym żył powierzchownych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, nagłe zaczerwienienie*, krwiak (w tym okołonerkowy)*, słabe krążenie obwodowe*, zapalenie naczyń,
	Rzadko	zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, bledość, czerwienica bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność*, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*
	Niezbyt często	zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), skurcz oskrzeli, krwawienie pęcherzykowe#, POChP*, niedożnienie krwi*, przekrwienie dróg oddechowych*, niedożnienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie
	Rzadko	niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, duszność typu orthopnoe, zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, szybkie oddychanie, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, ucisk w gardle, suchość w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia
	Często	krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, niedrożność żołądka i jelit (w tym ileus)*, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia
	Niezbyt często	zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refleksowa żołądkowo-przełykowa*, zapalenie żołądka i jelit*, dysfagia, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami clostridium difficile)*, niedokrwienne zapalenie jelita grubego#, zespół jelita drażliwego, inne nieokreślone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obłożony język, zaburzenia motoryki żołądka i jelit*, zaburzenia gruczołów ślinowych*

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Rzadko	ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przełyku, zapalenie warg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit*, przerost dziąseł, okrzężnica olbrzymia, wydzielina z odbytu, pęcherze w jamie ustnej i gardle*, ból warg, zapalenie ozębnej, szczelina odbytu, zmiana czynności jelit, ból odbytnicy, nieprawidłowe stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych*
	Niezbyt często	hepatoksycznosc (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza
	Rzadko	niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budd-Chiari, krwotok wątrobowy, kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wysypka*
	Często	świąd*, rumień, zapalenie skóry*, suchość skóry
	Niezbyt często	rumień wielopostaciowy, pokrzywka, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, toksyczne wykwity skórne, toksyczno-rozplywna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona#, zaburzenia włosów*, wybroczyny, siniak, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, zwiększona potliwość, nocne pocenie, odleżyny#, trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji*
	Rzadko	reakcja skórna, nacieki limfocytarne Jessner'a, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotok, zimne poty, inne nieokreślone choroby skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zmiany płytki paznokcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśniowo-kostry*
	Często	kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej
	Niezbyt często	drżania mięśniowe, obrzęk stawów, zapalenie stawów*, sztywność stawów, miopatia*, uczucie ciężkości
	Rzadko	rabdomioliza, zespół bólowo-dysfunkcyjny stawu skroniowożuchowego, przetoka, wysięk stawowy, ból szczęki, zakażenia i zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*, choroba kości, torbiel maziówkowa
Zaburzenia nerek	Często	zaburzenia nerek*
	Niezbyt często	ostra niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek*, zakażenia dróg moczowych*, objawy przedmiotowe i podmiotowe z dróg moczowych*, krwiomocz*, zastój moczu, zaburzenia oddawania moczu*, białkomocz, azotemia, skąpomocz*, częstomocz
	Rzadko	podrażnienie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	krwotok z pochwy, ból narządów płciowych*, zaburzenia erekcji
	Rzadko	zaburzenia jąder*, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia piersi u kobiet, tkliwość najądrza, zapalenie najądrza, ból w miednicy, owrzodzenie pochwy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Rzadko	aplazja, wady rozwojowe żołądka i jelit, rybia tuska
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka*, zmęczenie, astenia
	Często	obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zapalenia błon śluzowych*, złe samopoczucie
	Niezbyt często	ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego*, obrzęk twarzy*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynacznienie*, powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego*, zmiany pragnienia*, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia*
	Rzadko	zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym rozwór)*, upośledzone gojenie, zapalenie*, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, uczucie obcego ciała
Badania diagnostyczne	Często	zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
	Rzadko	nieprawidłowe stężenie gazów we krwi*, nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odstępu QT)*, nieprawidłowy wynik INR (ang. <i>International Normalised Ratio</i> - wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego)*, zmniejszenie pH żołądkowego, zwiększenie agregacji płytek, zwiększenie stężenia troponiny I, obecność wirusów i dodatnia serologia*, nieprawidłowe wyniki badania moczu*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	upadek, kontuzja
	Rzadko	reakcja poprzetoczeniowa, złamania*, dreszcze*, uraz twarzy, uraz stawu*, oparzenia, skaleczenia*, ból wywołany procedurami medycznymi, urazy po napromienieniu*
Procedury medyczne i chirurgiczne	Rzadko	aktywacja makrofagów

^Opracowano z zastosowaniem słownictwa MedDRA w wersji 14.1. Tabela zawiera również działania niepożądane z raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu, których nie stwierdzano w trakcie badań klinicznych;

\* Wykazuje określenia, które obejmują więcej niż jeden preferowany termin *MedDRA*

# raporty po wprowadzeniu do obrotu

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

W tabeli poniżej przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania bortezomibu. W przypadku stosowania produktu leczniczego Velcade® w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy przed rozpoczęciem leczenia sprawdzić specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania tych produktów, ujęte w ich ChPL. W przypadku stosowania talidomidu należy wykluczyć ciążę u pacjentek i zalecić jej stosowanie metod zapobiegania ciąży.



Tabela 125.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Velcade®[3]**

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	
<b>Podanie dooponowe</b>	Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu produktu Velcade® dooponowo. Produkt Velcade® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg podaje się wyłącznie dożylnie a Velcade® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórnie. Nie wolno podawać produktu Velcade® dooponowo.
<b>Działanie toksyczne na przewód pokarmowy</b>	Podczas terapii omawianym preparatem bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w tym: nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Niezbyt często występuje niedrożność jelit, dlatego też należy uważnie monitorować pacjentów z zaparciami.
<b>Toksyczność hematologiczna</b>	Bardzo często przy leczeniu bortezomibem występuje toksyczność hematologiczna (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). W badaniach na lekiem Velcade® przy dożylnym podawaniu, w porównaniu do deksametazonu, najczęściej występującym objawem toksyczności hematologicznej była małopłytkowość. Ze względu na powyższe podczas leczenia bortezomibem należy często wykonywać pełną morfologię krwi z różnicowaniem, w tym liczbę płytek krwi.
<b>Uczynnienie wirusa półpaśca</b>	U pacjentów poddanych terapii lekiem Velcade® należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej.
<b>Neuropatia obwodowa</b>	U pacjentów leczonych preparatem Velcade® neuropatia obwodowa, głównie czuciowa, występuje bardzo często. Odnotowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie obwodową neuropatią czuciową. Częstość występowania neuropatii obwodowej jest najwyższa w piątym cyklu leczenia. Oprócz neuropatii obwodowej również neuropatia autonomicznego układu nerwowego może być przyczyną pojawienia się takich działań niepożądanych jak niedociśnienie zależne od pozycji ciała oraz ciężkie zaparcia z niedrożnością jelit.
<b>Drgawki</b>	W przypadku pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono drgawek ani epilepsji, po podaniu leku Velcade® drgawki zgłaszano rzadko. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju drgawek.
<b>Niedociśnienie</b>	Przy terapii bortezomibem często występują przypadki hipotonii ortostatycznej/niedociśnienia zależnego od pozycji ciała. U niewielkich pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdleń. Hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała nie było ściśle związane z wlewem omawianego produktu w bolusie. Pacjenci powinni mieć zalecaną konsultację z lekarzem, gdy zaobserwują u siebie objawy takie jak: zawroty głowy, zamroczenie i okresowo występujące omdlenia.
<b>Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii</b>	U pacjentów leczonych preparatem Velcade® odnotowano przypadki wystąpienia zespołu PRES (ang. <i>posteriori reversible encephalopathy syndrome</i> ). Objawy towarzyszące zespołowi PRES to: napady drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, letarg, splątanie, ślepotą i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. U osób, u których wystąpił zespół PRES zaleca się odstawienie produktu Velcade®.
<b>Niewydolność serca</b>	W trakcie terapii bortezomibem zarejestrowano ostry rozwój choroby lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i/lub wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Pacjenci, u których występuje choroba serca lub u których obecne są czynniki ryzyka jej wystąpienia powinni być ściśle monitorowani.
<b>Badanie elektrokardiograficzne</b>	W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wystąpienia wydłużenia odstępu QT, nie ustalono jednak związku przyczynowo-skutkowego.



Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	
<b>Choroby płuc</b>	Występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej były zgłaszane rzadko. Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia bortezomibem. W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego należy przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy również ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed podjęciem kontynuacji terapii preparatem Velcade®.
<b>Zaburzenia czynności nerek</b>	Powikłania związane z czynnością nerek są częste u pacjentów cierpiących na szpiczaka mnogiego. Pacjentów z występującymi zaburzeniami czynności nerek należy bacznie obserwować.
<b>Zaburzenia czynności wątroby</b>	Umiarkowanym do ciężkich zaburzeń czynności wątroby towarzyszy zwiększone prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bortezomibu. Pacjentom z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami wątroby należy podawać zmniejszone dawki preparatu Velcade® oraz uważnie obserwować czy nie występują objawy toksyczności.
<b>Reakcje wątroby</b>	U pacjentów leczonych preparatem Velcade® oraz innymi towarzyszącymi produktami leczniczymi w rzadkich przypadkach zaobserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Inne zaobserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą ustąpić po odstawieniu bortezomibu.
<b>Zespół rozpadu guza</b>	Ze względu na cytotoksyczne działanie bortezomibu prawdopodobne jest wystąpienie powikłań w postaci zespołu rozpadu guza. Dużym ryzykiem obarczeni są pacjenci, u których masa nowotworowa była duża przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci ci powinni być poddani uważnej obserwacji oraz należy u nich zastosować odpowiednie środki ostrożności.
<b>Skojarzone stosowanie produktów leczniczych</b>	Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, którym podaje się bortezomib w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu i substratów CYP3A4 lub CYP2C19. U pacjentów stosujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe należy potwierdzić prawidłowe parametry czynności wątroby i zachować ostrożność.
<b>Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi</b>	Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi (reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z towarzyszącą wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek) rejestrowano niezbyt często. W sytuacji, gdy pojawią się poważne reakcje bortezomib powinien zostać odstawiony.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy HTA [2] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Tabela 126.

Interakcje produktu leczniczego Velcade® z innymi produktami leczniczymi [3]

Produkt leczniczy wchodzący w interakcję z bortezomibem	Opis interakcji
<b>silne inhibitory CYP3A4</b>	Badanie interakcji ketokonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) z bortezomibem wykazało zmniejszenie AUC bortezomibu o 35% (95% CI: 1,032; 1,772). Pacjenci przyjmujący silne inhibitory CYP3A4 (ketokonazol, rytonawir) powinni być bacznie obserwowani.
<b>silne inhibitory CYP2C19</b>	Nie stwierdzono interakcji bortezomibu z inhibitorami CYP2C19.

Produkt leczniczy wchodzący w interakcję z bortezomibem	Opis interakcji
<b>silne induktory CYP3A4</b>	Badanie oceniające interakcje ryfampicyny z bortezomibem wskazuje na zmniejszenie AUC bortezomibu o 45%, dlatego też należy wziąć pod uwagę, iż skuteczność bortezomibu przy jednoczesnym stosowaniu silnych induktorów CYP3A4 (ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i ziele dziurawca) może być zmniejszona wskutek interakcji z tymi substancjami.
<b>słabe induktory CYP3A4</b>	Nie stwierdzono interakcji z bortezomibem.
<b>melfalan, prednizon</b>	Badanie interakcji lekowych melfalanu i prednizonu z bortezomibem wykazało zwiększenie AUC bortezomibu o 17%, jednak wynik ten nie jest istotny statystycznie.
<b>doustne leki hipoglikemizujące</b>	U pacjentów przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące niezbyt często i często obserwowano występowanie hipo- i hiperqlikemii. U pacjentów przyjmujących leki z tej grupy przy jednoczesnym stosowaniu preparatu Velcade® należy uważnie obserwować stężenie glukozy w osoczu krwi oraz odpowiednio dostosować dawki leków przeciwcukrzycowych.

W związku z faktem, iż informacje na temat bezpieczeństwa są przede wszystkim skierowane do osób wykonujących zawody medyczne istotnym jest również przedstawienie danych dla takich populacji pacjentów jak: dzieci i młodzież, pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat), pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Informacje podane w ChPL Velcade® [3] mówią, iż brak jest danych klinicznych dotyczących ekspozycji na lek w okresie ciąży. Pacjenci obu płci muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie i do 3 msc od zakończenia terapii. Nie przeprowadzono pełnego badania teratogennego wpływu bortezomibu na ciążę.

Tabela 127.

Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących produktu leczniczego Velcade® [3]

Grupa pacjentów	Wskazania
<b>Zaburzenia czynności wątroby</b>	Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami wątroby powinni otrzymywać zalecaną dawkę preparatu leczniczego Velcade®. W przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby lek powinien zacząć być podawany w zmniejszonej dawce równej 0,7 mg/m <sup>2</sup> p.c. we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Dawka następnie może być zwiększona do 1,0 mg/m <sup>2</sup> p.c. lub zmniejszona do 0,5 mg/m <sup>2</sup> p.c., w zależności od tolerancji pacjenta na lek.
<b>Zaburzenia czynności nerek</b>	W przypadku pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności nerek nie ma potrzeby modyfikacji dawki, gdyż farmakokinetyka bortezomibu (przy klirensie kreatyniny $>20$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> p.c.) jest niezmienną. Nie wiadomo natomiast, czy w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek farmakokinetyka bortezomibu pozostaje niezmienną u pacjentów niedializowanych. U pacjentów dializowanych Velcade® powinien być podawany po procesie dializy.
<b>Pacjenci w podeszłym wieku</b>	Brak danych wskazujących na potrzebę modyfikacji dawki bortezomibu u pacjentów w wieku $> 65$ r.ż.
<b>Dzieci i młodzież</b>	Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku Velcade® u dzieci i młodzieży $< 18$ r.ż.

## 12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Velcade®, aktualne na dzień 29 października 2013 r., pochodzące ze strony internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4].

Dokument EPAR [8] podaje, iż najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Velcade® to: nudności (mdłości), biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia (niski poziom płytek krwi), anemia (niski poziom czerwonych krwinek), neutropenia (niski poziom neutrofilii, rodzaju białych krwinek odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń), neuropatia obwodowa (uszkodzenie nerwów rąk i stóp), ból głowy, parestezje (nieprawidłowe odczucia, takie jak mrowienia), zmniejszenie apetytu, duszności (trudności z oddychaniem), wysypka, półpasiec i bóle mięśni. Najpoważniejsze działania niepożądane to: niewydolność serca, zespół lizy guza (powikłanie związane z rozpadem komórek nowotworowych), nadciśnienie płucne (podwyższone ciśnienie krwi w tętnicy płucnej), zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (odwracalna choroba mózgu), ostra rozlana naciekająca choroba płuc (poważna choroba płuc) i neuropatia autonomiczna (uszkodzenie nerwów kontrolujących takie narządy, jak pęcherz, oczy, jelita, serce i naczynia krwionośne). Produktu leczniczego Velcade® nie wolno podawać osobom, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na bortezomib, boron lub którykolwiek składnik leku. Leku nie wolno podawać pacjentom z ostrą rozlaną naciekającą chorobą płuc lub chorobą osierdzia (choroba dotykająca worek otaczający serce). W przypadku stosowania produktu leczniczego Velcade® w połączeniu z innymi lekami, trzeba również brać pod uwagę ograniczenia związane z tymi lekami, w tym wymagania dotyczące przeprowadzenia testu ciążowego oraz zapobiegania ciąży w związku z przyjmowaniem talidomidu. CHMP uznał, że korzyści ze stosowania produktu leczniczego Velcade® przewyższają ryzyko, i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu [8].

Wymienione przeciwwskazania oraz działania niepożądane pokrywają się z informacjami podanymi w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego Velcade® [3].

## 12.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL

W wyniku przeszukiwania (przeprowadzonego do dn. 30.10.2013 r.) strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [6] znaleziono następujące informacje na temat produktu leczniczego Velcade®:

1. Tymczasowe rekomendacje EMA dotyczące niespełnienia wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) w miejscu wytwarzania Ben Venue Laboratories: zastosowanie jako środka ostrożności wycofania z obrotu serii produktów z miejsca wytwarzania Ben Venue tj.: Busilvex®, Velcade® i Vidaza®. Niewłączenie do leczenia nowych pacjentów w przypadku produktu Caelyx®. Komunikat jest tłumaczeniem notatki prasowej



Europejskiej Agencji Leków z dnia 22 listopada 2011 r. EMA/905564/2011. Zdaniem Komitetu Naukowego zapewnienie dostaw z *Ben Venue Laboratories* dla produktów: Busilvex®, Velcade® i Vidaza® nie jest aktualnie niezbędne, ponieważ na rynek Unii Europejskiej wprowadzane są serie tych produktów pochodzące z alternatywnych miejsc wytwarzania. Ponadto wycofanie serii produktów wytwarzanych w *Ben Venue* nie doprowadzi do wystąpienia braku tych produktów na rynku. Dlatego też CHMP zaleca wycofanie z rynku UE serii wytworzonych w *Ben Venue* dla produktów Busilvex®, Velcade® i Vidaza® jako zabezpieczający środek ostrożności. Komitet zwrócił uwagę, że do chwili obecnej nie zanotowano zgłoszeń przypadków działań niepożądanych, które mogłyby wskazywać na brak odpowiedniej jakości serii wytwarzanych w *North Complex*. Pomimo tego CHMP uważając, że istnieje ryzyko wystąpienia zanieczyszczenia widzi konieczność wprowadzenia przejściowych zabezpieczeń opisanych powyżej. Proces inspekcji miejsca wytwarzania *Ben Venue Laboratories* i ocena ryzyka dla produktów centralnych nadal trwają i EMA będzie na bieżąco uaktualniała informacje [9];

2. Informacje o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Velcade® wraz z charakterystyką produktu (21.08.2008): w piśmie z dn. 13-06-2008 r. zostały zawarte istotne informacje na temat bezpieczeństwa tj. przeciwwskazania dotyczące stosowania produktu leczniczego Velcade® (bortezomib) u pacjentów z ostrą rozlaną naciekową chorobą płuc i osierdzia. Firma *Janssen-Cilag International NV* pragnie poinformować, iż Europejska Agencja Leków (EMA) zaleciła, aby nie podawać produktu leczniczego Velcade® (bortezomib) pacjentom ze szpiczakiem mnogim, u których stwierdzono ostrą rozlaną naciekową chorobę płuc i osierdzia [10]. Należy podkreślić, iż w aktualnej ChPL dla produktu leczniczego Velcade® w *Rozdziale 4.3 Przeciwwskazania* zostało to uwzględnione [3]. Europejska Agencja Leków w dalszym ciągu stwierdza, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania bortezomibu jest pozytywny. Powyższa informacja jest zbieżna z danymi zawartymi w ChPL [3].

## 12.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5]. Data ostatniego wyszukiwania została przeprowadzona 29 października 2013 r.

Przez stronę FDA odnaleziono dokument "*Velcade (bortezomib) for Injection Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*" [12] zawierający zaktualizowane na 2012 r. dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania omawianej terapii.



Szczegółowe dane zawarte w ww. dokumencie oraz na stronie FDA przedstawiono w poniższej tabeli. Należy zaznaczyć, iż wszystkie poniżej wymienione działania niepożądane zostały zidentyfikowane oraz zawarte zarówno w aktualnym PSUR, jak i aktualnej ChPL [3].

Tabela 128.

Informacje postmarketingowe zawarte w dokumencie FDA [12]

Data	Działanie niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wymieniane w dokumencie FDA
Październik 2012 r.	dwustronne, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, zapalenie wątroby, ostre zapalenie trzustki, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PNL), ostro rozlana naciekowa choroba płuc, PRES (dawniej RPLS), toksyczna martwica naskórka, ostro dermatოza neutrofilowa (zespół Sweeta), zapalenie opon mózgowo, neuropatia nerwu wzrokowego, ślepotę i opryszczka oczna
Listopad 2011 r.	neuropatia nerwu wzrokowego, ślepotę
Grudzień 2010 r.	ostre dermatοzy neutrofilowe, zespół odwracalnej leukoencefalopatii
Czerwiec 2008 r.	wirus opryszczki

Na stronach *U.S. Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) odnaleziono dodatkowo informację datowaną na 26.02.2009 r. mówiącą, że najczęściej występujące działania niepożądane (występujące z częstością >30%) towarzyszące terapii bortezomibem to astenia, biegunka, nudności, zaparcia, neuropatia obwodowa, wymioty, gorączka, małopłytkowość, zaburzenia psychiczne, anoreksja i spadek apetytu, neutropenia, nerwobóle, leukopenia i niedokrwistość [11]. Wymienione działania niepożądane pokrywają się z informacjami podanymi w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego Velcade® [3].

## 12.7. PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) [7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PSUR	Region	Dystrybucja leku (całkowita liczba sprzedanych fiolek)	Liczba pacjentów
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	<b>Suma</b>	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Numer rejestru	Okres analizowanego rejestru	Poważne, <i>unlisted</i>	Poważne, <i>listed</i>	Inne niż poważne, <i>unlisted</i>	Inne niż poważne, <i>listed</i>	Łącznie	% poważnych <i>unlisted</i>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

Numer rejestru	Okres analizowanego rejestru	Poważne, <i>unlisted</i>	Poważne, <i>listed</i>	Inne niż poważne, <i>unlisted</i>	Inne niż poważne, <i>listed</i>	Łącznie	% poważnych AEs, <i>unlisted</i>
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



SOC	Działania niepożądane pogrupowane wg źródła informacji										
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

SOC	Działania niepożądane pogrupowane wg źródła informacji										
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

### **12.8. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa**

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego produktu leczniczego Velcade® autorzy niniejszego raportu postanowili poszerzyć dodatkową analizę bezpieczeństwa poprzez włączenie do niej danych pochodzących m.in. z badań randomizowanych bez grupy kontrolnej lub z nieadekwatną grupą kontrolną, obserwacyjnych czy nierandomizowanych. W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono następujące dane:

## 1. Analiza profilu bezpieczeństwa dla schematu VD:

- *Jagannath 2005* [13, 14] - wieloośrodkowe badanie II fazy typu ang. *open-label* bez randomizacji oraz bez adekwatnej grupy kontrolnej z medianą okresu obserwacji wynoszącą 49 miesięcy (wyłączone z analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak randomizacji oraz adekwatnej grupy kontrolnej);
- *Corso 2009/2010* [15] - wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie otwarte (ang. *open-label*) II fazy bez grupy kontrolnej, w którym uczestniczyło 57 pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim w wieku  $\leq 65$  r.ż. (wyłączone z analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak randomizacji oraz brak grupy kontrolnej);
- *Moreau 2011a* [16] - wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy typu ang. *open-label*, w którym porównywano efektywność kliniczną schematu VD ze schematem vTD, gdzie v – bortezomib podawany w niskiej dawce tj.  $1 \text{ mg/m}^2$ , (wyłączone z analizy głównej z uwagi na brak adekwatnej grupy kontrolnej);
- *Harousseau 2006* [17] - wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie II fazy bez grupy kontrolnej (typu ang. *open-label*), w którym analizowano wyniki 48 pacjentów z nowozdiagnozowanym, wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim w wieku  $\leq 75$  r.ż. otrzymujących leczenie indukcyjne schematem VD (wyłączone z analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak randomizacji oraz brak grupy kontrolnej);
- *Li 2009* [18] - badanie prospektywne, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej, w którym analizowano efektywność kliniczną 18 pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim oraz z niewydolnością nerek, którzy otrzymali co najmniej 2 cykle leczenia schematem VD (wyłączone z analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak randomizacji oraz brak grupy kontrolnej);
- *Rosiñol 2007* [19] - wieloośrodkowe (9 ośrodków rozmieszczonych w Hiszpanii) badanie II fazy bez grupy kontrolnej, w którym analizowano efektywność kliniczną 40 pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim (ECOG  $< 3$ ) w wieku  $\leq 66$  r.ż. kwalifikujących się do przeszczepu auto-SCT, po zastosowanym leczeniu indukcyjnym schematem VD (wyłączone z analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak randomizacji oraz brak grupy kontrolnej).

## 2. Analiza profilu bezpieczeństwa dla schematu VTD:

- *Wang 2007* [20] - badanie obserwacyjne retrospektywne (z medianą *follow up* wynoszącą 15 miesięcy), w którym analizowano efektywność kliniczną terapii indukcyjnej schematem VTD u 38 pacjentów z nowozdiagnozowanym, wcześniej nieleczonym, szpiczakiem mnogim (wyłączone z analizy głównej niniejszego przeglądu m.in. z uwagi na: brak randomizacji oraz brak grupy kontrolnej);
- *Kaufman 2010* [21] - badanie retrospektywne typu *case-series analysis*, w którym analizowano skuteczność oraz bezpieczeństwo 44 pacjentów (34 pts wcześniej nieleczony MM) z objawowym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do leczenia indukcyjnego, a następnie do przeszczepu auto-SCT (wyłączone z analizy głównej niniejszego przeglądu m.in. z uwagi na: brak randomizacji oraz brak grupy kontrolnej);



- *Yang 2013 [22]* – badanie retrospektywne, w którym oceniano efektywność kliniczną 72 nowozdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim z/lub bez towarzyszącej niewydolności nerek otrzymujący leczenie indukcyjne VTD (wyłączone z analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na nieadekwatny typ badania tj.: brak randomizacji, brak adekwatnej grupy kontrolnej etc.);
- *Ludwig 2013 [23]* – wielośrodkowe randomizowane badanie II fazy typu ang. *open label*, w którym porównywano efektywność kliniczną schematu VTD vs. VTDC w leczeniu indukcyjnym dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, kwalifikujących się do wysokich dawek chemioterapii z przeszczepem komórek macierzystych nowozdiagnozowanych pacjentów (wyłączone z analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi brak adekwatnej grupy kontrolnej etc.);
- *Chen 2011 [24]* - badanie retrospektywne, w którym oceniano efektywność kliniczną 46 pacjentów azjatyckich leczonych w 2 szpitalach w Chinach schematem VTD lub T-VAD z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim (wyłączone z analizy głównej niniejszego przeglądu m.in. z uwagi na brak randomizacji).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

### 12.8.1. Analiza profilu bezpieczeństwa dla bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (VD)

Tabela 132.

Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa oceniające profil bezpieczeństwa bortezomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem (*Jagannath 2005* [13, 14], *Corso 2009/2010* [15], *Moreau 2011a* [16], *Harousseau 2006* [17], *Li 2009* [18], *Rosiño 2007* [19])\*

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie
<i>Jagannath 2005</i> [13, 14]	wieośrodkowe badanie otwarte ( <i>open-label</i> ) II fazy bez randomizacji oraz grupy kontrolnej  Źródło finansowania: brak danych	<u>Bortezomib</u> : cztery 3-tygodniowe cykle bortezomibu podawanego dożylnie w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, 11; Odpowiedź na leczenie oceniano po podaniu 2, 4 i 6 cyklach bortezomibu. Pacjenci, którzy nie uzyskali częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) po 2 cyklach lub całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) po 4 cyklach, otrzymywali doustnie deksametazon podawany w dawce 40 mg.	Mediana okresu obserwacji: 5,5 msc. (zakres: 3-14 msc.)  <i>follow-up</i> : mediana 49 msc	32 pacjentów z nowozdiagnozowanym, uprzednio nieleczonym, symptomatycznym szpiczakiem mnogim  47%-mężczyźni; mediana wieku: 60 lat  <i>Follow-up</i> : 49 pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów leczonych bortezomibem lub w kombinacji z deksametazonem do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych 2. stopnia toksyczności zaliczono: neuropatię czuciową (31%), zaparcia (28%), bóle mięśni (13%) oraz zmęczenie (25%), które miały charakter łagodny lub umiarkowany. W przypadku zdarzeń niepożądanych 3. stopnia toksyczności najczęściej odnotowywano neuropatię czuciową (16%), bóle mięśni (13%) oraz neutropenię (13%);</li> <li>Nie odnotowano żadnych przypadków toksyczności niehematologicznej stopnia 4.</li> <li>Występowanie neuropatii czuciowej stopnia 2. lub 4. miało charakter odwracalny;</li> <li>U 40% pts. zredukowano dawkę bortezomibu (mediana: 25%). Głównymi powodami redukcji dawki było wystąpienie neuropatii czuciowej (7 pts.) oraz bólu neuropatycznego (1 pt.).</li> <li>8 pts zrezygnowało z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</li> <li>W publikacji <i>Jagannath 2009</i> przedstawiono wyniki dla okresu <i>follow-up</i> w którym profil bezpieczeństwa bortezomibu był porównywalny z wcześniej odnotowanym. Zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany. Nie odnotowano przypadków zgonów związanych z leczeniem oraz przypadków zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.</li> <li>Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 toksyczności: neutropenia 10%, neuropatia czuciowa (6%), ból neuropatyczny (4%) oraz biegunka (4%).</li> </ul>

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie																																																
<b>Corso 2009/2010 [15]</b>	Wieloośrodkowe (4 ośrodki rozmieszczone we Włoszech), nierandomizowane badanie otwarte ( <i>open-label</i> ) II fazy.  <b>Źródło finansowania:</b> <i>Janssen-Cilag</i>	Faza leczenia indukcyjnego obejmowała podawanie schematu VD według poniższego dawkowania:  <u>Bortezomib (V):</u> cztery 3-tygodniowe cykle bortezomibu podawanego dożylnie w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, 11 (max. czas leczenia 84 dni);  <u>Deksametazon (D):</u> podawany w dawce 40 mg w dniach: 1-4 i w dniach 8-11 (każdego 21 dnia cyklu).  Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono po fazie indukcji leczenia.	bd	57 pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim w wieku ≤ 65 r.ż. (stadium choroby II, III wg klasyfikacji Durie-Salmon lub I stopień w progresji choroby)	<p>W tabeli poniżej przedstawiono hematologiczne zdarzenia niepożądane zaobserwowane podczas leczenia indukcyjnego schematem VD.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenia niepożądane</th> <th>Ogółem, n (%)</th> <th>Stopień toksyczności 3 i 4, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neuropatia obwodowa</td> <td>32 (56)</td> <td>4 (7)</td> </tr> <tr> <td>Infekcje z prawidłową liczbą neutrofilii</td> <td>29 (50)</td> <td>9 (16)</td> </tr> <tr> <td>Zaparcia</td> <td>18 (31)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>12 (21)</td> <td>4 (7)</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie żołądka</td> <td>9 (16)</td> <td>3 (5)</td> </tr> <tr> <td>Nudności</td> <td>5 (9)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Wysypka skórna</td> <td>4 (7)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Nadciśnienie</td> <td>4 (7)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Hipokalcemia</td> <td>4 (7)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Bezsennność</td> <td>4 (7)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Hiperglikemia</td> <td>3 (5)</td> <td>1 (2)</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>2 (3)</td> <td>1 (2)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia rytmu serca</td> <td>2 (3)</td> <td>2 (3)</td> </tr> <tr> <td>Niedociśnienie</td> <td>1 (2)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Zakrzepica żył głębokich</td> <td>1 (2)</td> <td>0 (0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>65% odnotowanych zdarzeń niepożądanych było związane z zastosowaniem leczenia bortezomibem, 30% z wysokimi dawkami deksametazonu i kilka przypadków (5%) niezwiązanych z zastosowaną terapią. Z powodu wystąpienia toksyczności dawka bortezomibu została zmodyfikowana u 35% pts. (21% pts.-redukcja dawki, 16% pts.-zaprzestanie podawania leku). Dawka deksametazonu została zredukowana u 33% pts, lecz u żadnego pacjenta nie zaprzestano terapii. Z badania utracono łącznie 7 pacjentów po leczeniu VD.</p>	Zdarzenia niepożądane	Ogółem, n (%)	Stopień toksyczności 3 i 4, n (%)	Neuropatia obwodowa	32 (56)	4 (7)	Infekcje z prawidłową liczbą neutrofilii	29 (50)	9 (16)	Zaparcia	18 (31)	0 (0)	Biegunka	12 (21)	4 (7)	Zapalenie żołądka	9 (16)	3 (5)	Nudności	5 (9)	0 (0)	Wysypka skórna	4 (7)	0 (0)	Nadciśnienie	4 (7)	0 (0)	Hipokalcemia	4 (7)	0 (0)	Bezsennność	4 (7)	0 (0)	Hiperglikemia	3 (5)	1 (2)	Zmęczenie	2 (3)	1 (2)	Zaburzenia rytmu serca	2 (3)	2 (3)	Niedociśnienie	1 (2)	0 (0)	Zakrzepica żył głębokich	1 (2)	0 (0)
Zdarzenia niepożądane	Ogółem, n (%)	Stopień toksyczności 3 i 4, n (%)																																																			
Neuropatia obwodowa	32 (56)	4 (7)																																																			
Infekcje z prawidłową liczbą neutrofilii	29 (50)	9 (16)																																																			
Zaparcia	18 (31)	0 (0)																																																			
Biegunka	12 (21)	4 (7)																																																			
Zapalenie żołądka	9 (16)	3 (5)																																																			
Nudności	5 (9)	0 (0)																																																			
Wysypka skórna	4 (7)	0 (0)																																																			
Nadciśnienie	4 (7)	0 (0)																																																			
Hipokalcemia	4 (7)	0 (0)																																																			
Bezsennność	4 (7)	0 (0)																																																			
Hiperglikemia	3 (5)	1 (2)																																																			
Zmęczenie	2 (3)	1 (2)																																																			
Zaburzenia rytmu serca	2 (3)	2 (3)																																																			
Niedociśnienie	1 (2)	0 (0)																																																			
Zakrzepica żył głębokich	1 (2)	0 (0)																																																			
<b>Moreau 2011a [16]</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwarte,	Faza leczenia indukcyjnego obejmowała podawanie	Mediana: 30 miesięcy	99 pacjentów w wieku ≤ 65 r.ż. z nowozdiagnozowanym	W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane (hematologiczne i niehematologiczne) pogrupowane wg NCI CTC po zastosowanym leczeniu indukcyjnym																																																

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie																																										
	<p>III fazy, w którym porównywano efektywność kliniczną schematu VD ze schematem vTD, gdzie v – bortezomib podawany w niskiej dawce tj. 1 mg/m<sup>2</sup>).</p> <p>Numer badania: NCT 00910897</p> <p>Źródło finansowania: Intergroupe Francophone du Myelome</p> <p>Jadad: 3 punkty (szczegóły w załączniku Tabela 151)</p>	<p>schematu VD (ocenianej interwencji) według poniższego dawkowania:</p> <p><b>Bortezomib:</b> cztery 3-tygodniowe cykle bortezomibu podawanego dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8 i 11 (wszystkie cykle);</p> <p><b>Deksametazon:</b> podawany w dawce 40 mg w dniach: 1- 4 (wszystkie cykle) i 9-12 (pierwsze 2 cykle)</p>		<p>uprzednio nieleczonym, symptomatycznym szpiczakiem mnogim, potwierdzonym obecnością paraproteiny w surowicy (&gt;1 g/dL) oraz moczu (&gt; 0,2g/24h)</p>	<p>schematem VD.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenia niepożądane</th> <th>Stopień toksyczności 1-4, %</th> <th>Stopień toksyczności 3 lub 4, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Ogółem</b></td> <td>99</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Hematologiczne</b></td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>13</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>13</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Trombocytopenia</td> <td>19</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Infekcje</td> <td>59</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Półpasiec</td> <td>7</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Zakrzepica</td> <td>4</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Niehematologiczne</b></td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia serca</td> <td>9</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>53</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Objawy żołądkowo-jelitowe</td> <td>79</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Neuropatia obwodowa</td> <td>70</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table> <p>Z powodu wystąpienia neuropatii obwodowej z badania zrezygnowało 4 pacjentów.</p>	Zdarzenia niepożądane	Stopień toksyczności 1-4, %	Stopień toksyczności 3 lub 4, %	<b>Ogółem</b>	99	37	<b>Hematologiczne</b>			Anemia	13	3	Neutropenia	13	3	Trombocytopenia	19	0	Infekcje	59	14	Półpasiec	7	1	Zakrzepica	4	1	<b>Niehematologiczne</b>			Zaburzenia serca	9	1	Zmęczenie	53	2	Objawy żołądkowo-jelitowe	79	2	Neuropatia obwodowa	70	11
Zdarzenia niepożądane	Stopień toksyczności 1-4, %	Stopień toksyczności 3 lub 4, %																																													
<b>Ogółem</b>	99	37																																													
<b>Hematologiczne</b>																																															
Anemia	13	3																																													
Neutropenia	13	3																																													
Trombocytopenia	19	0																																													
Infekcje	59	14																																													
Półpasiec	7	1																																													
Zakrzepica	4	1																																													
<b>Niehematologiczne</b>																																															
Zaburzenia serca	9	1																																													
Zmęczenie	53	2																																													
Objawy żołądkowo-jelitowe	79	2																																													
Neuropatia obwodowa	70	11																																													



Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie														
<b>Harousseau 2006 [17]</b>	<p>Wieloośrodkowe, nierandomizowane otwarte (<i>open-label</i>) badanie II fazy bez grupy kontrolnej, w którym analizowano efektywność kliniczną schematu VD.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> <i>the Délégation à la Recherche Clinique, University Hospital of Nantes.</i></p>	<p>Faza leczenia indukcyjnego obejmowała podawanie schematu VD (ocenianej interwencji) według poniższego dawkowania:</p> <p><b>Bortezomib:</b> cztery 3-tygodniowe cykle bortezomibu podawanego dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8 i 11 (wszystkie cykle);</p> <p><b>Deksametazon:</b> podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 2, 3, 4 (wszystkie cykle) i w dniach 9-12 (cykl 1 i 2);</p>	bd	<p>52 pacjentów (ocenę przeprowadzono u 48 pacjentów) z nowozdiagnozowanym, wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim w wieku ≤ 75 r.ż. spełniający kryteria SWOG</p>	<p>Z powodu wystąpienia neuropatii obwodowej u 1 pacjenta wstrzymano leczenie bortezomibem.</p> <p>Z badania zrezygnowało łącznie 8 pts. (1 pt z powodu ostrej niewydolności oddechowej, 1 pt z powodu neuropatii obwodowej oraz 6 pts z powodu stabilizacji lub progresji choroby). U 4 pacjentów wystąpienie toksyczności doprowadziło do redukcji dawki bortezomibu. Głównymi powodami była: wysypka, neuropatia obwodowa oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Odnotowano 3 rezygnacje z badania z powodu wystąpienia toksyczności. Łącznie u 44 pacjentów (88%) wystąpiły zdarzenia niepożądane. Tylko u 7 pts. (14%) zarejestrowano poważne zdarzenia niepożądane. (w tym zgony), gdzie wszyscy pacjenci musieli być hospitalizowani.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane 3. stopnia toksyczności.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenia niepożądane 3. stopnia toksyczności</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infekcje</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Neuropatia obwodowa</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Toksyczność hematologiczna</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Wysypka</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Odnotowano wyłącznie 1 pojedynczy przypadek zdarzenia niepożądanego 4 stopnia toksyczności (przejściowa niedrożność jelit). Odnotowane przypadki toksyczności hematologiczne miały charakter łagodny. Nie odnotowano żadnych przypadków zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich. Trombocytopenia 2 stopnia toksyczności wystąpiła u 1 pt. łącznie odnotowano 15 przypadków neuropatii obwodowej (niezależnie od stopnia toksyczności).</p>	Zdarzenia niepożądane 3. stopnia toksyczności	n	Infekcje	5	Neuropatia obwodowa	3	Toksyczność hematologiczna	2	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1	Zmęczenie	1	Wysypka	1
Zdarzenia niepożądane 3. stopnia toksyczności	n																		
Infekcje	5																		
Neuropatia obwodowa	3																		
Toksyczność hematologiczna	2																		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1																		
Zmęczenie	1																		
Wysypka	1																		

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie																																			
<b>Li 2009 [18]</b>	<p>Badanie prospektywne, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak danych</p>	<p>Faza leczenia indukcyjnego obejmowała podawanie schematu VD (ocenianej interwencji) według poniższego dawkowania:</p> <p>Bortezomib: cztery 3-tygodniowe cykle bortezomibu podawanego dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8 i 11 plus deksametazon w dawce 40 mg w dniach: 1-4. Dwóch pacjentów także otrzymało epirubicynę w dawce 40 mg/m<sup>2</sup></p>	<p>Mediana okresu follow-up: 15,7 msc.</p>	<p>18 pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim oraz z niewydolnością nerek</p>	<p>Nie odnotowano żadnych przypadków zgonów związanych z zastosowanym leczeniem (VD). 1 pacjent zrezygnował z leczenia z powodu powracającej niedrożności jelit oraz 3 pacjentów z powodu wystąpienia obwodowej neuropatii.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia toksyczności.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Hematologiczne zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia toksyczności</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trombocytopenia</td> <td></td> <td>22,2</td> </tr> <tr> <td>Leukopenia</td> <td></td> <td>27,7</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia toksyczności</th> <th>%</th> </tr> <tr> <td>Neuropatia obwodowa</td> <td></td> <td>33,3</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td></td> <td>27,7</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td></td> <td>38,8</td> </tr> <tr> <td>Nudności</td> <td></td> <td>22,2</td> </tr> <tr> <td>Zaparcia</td> <td></td> <td>22,2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wszystkie odnotowane zdarzenia niepożądane stopnia toksyczności 3/4 były niehematologiczne (infekcje, obwodowa neuropatia, powracająca niedrożność jelit).</p>	Hematologiczne zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia toksyczności		%	Trombocytopenia		22,2	Leukopenia		27,7	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia toksyczności		%	Neuropatia obwodowa		33,3	Biegunka		27,7	Zmęczenie		38,8	Nudności		22,2	Zaparcia		22,2								
Hematologiczne zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia toksyczności		%																																						
Trombocytopenia		22,2																																						
Leukopenia		27,7																																						
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia toksyczności		%																																						
Neuropatia obwodowa		33,3																																						
Biegunka		27,7																																						
Zmęczenie		38,8																																						
Nudności		22,2																																						
Zaparcia		22,2																																						
<b>Rosiño 2007 [19]</b>	<p>Wieloośrodkowe, (9 ośrodków rozmieszczonych w Hiszpanii) badanie II fazy bez grupy kontrolnej, w którym analizowano efektywność kliniczną schematu VD.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> grant V-2005-F55240-0 and RD 06/0020/005 finansowany przez</p>	<p>Faza leczenia indukcyjnego obejmowała podawanie schematu VD (ocenianej interwencji) według poniższego dawkowania:</p> <p><b>Bortezomib:</b> podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, 11 każdego cyklu (cykle 1, 3, 5). Cykl = 21 dni.</p> <p><b>Deksametazon:</b> podawany doustnie w dawce 40mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 4, 9- oraz</p>	<p>bd</p>	<p>40 pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim (ECOG &lt; 3) w wieku ≤ 66 r.ż. kwalifikujący się do przeszczepu auto-SCT, uprzednio otrzymując leczenie indukcyjne (obowiązkowe 3 cykle).</p>	<p>W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane 1., 2., oraz 3. stopnia toksyczności odnotowane po leczeniu indukcyjnym.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zdarzenia niepożądane</th> <th colspan="3">Stopnie toksyczności, %</th> </tr> <tr> <th>1.</th> <th>2.</th> <th>3.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trombocytopenia</td> <td>27,5</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>17,5</td> <td>35</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Neuropatia obwodowa</td> <td>22,5</td> <td>2,5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Skórne</td> <td>7,5</td> <td>5,0</td> <td>2,5</td> </tr> <tr> <td>Pokarmowe</td> <td>45</td> <td>5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>17,5</td> <td>5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Wątrobowe</td> <td>2,5</td> <td>-</td> <td>2,5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Profil bezpieczeństwa związany z zastosowanym leczeniem</p>	Zdarzenia niepożądane	Stopnie toksyczności, %			1.	2.	3.	Trombocytopenia	27,5	-	-	Neutropenia	17,5	35	15	Neuropatia obwodowa	22,5	2,5	-	Skórne	7,5	5,0	2,5	Pokarmowe	45	5	-	Zmęczenie	17,5	5	-	Wątrobowe	2,5	-	2,5
Zdarzenia niepożądane	Stopnie toksyczności, %																																							
	1.	2.	3.																																					
Trombocytopenia	27,5	-	-																																					
Neutropenia	17,5	35	15																																					
Neuropatia obwodowa	22,5	2,5	-																																					
Skórne	7,5	5,0	2,5																																					
Pokarmowe	45	5	-																																					
Zmęczenie	17,5	5	-																																					
Wątrobowe	2,5	-	2,5																																					

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie
	<p>Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social oraz grant finansowany przez Johnson and Johnson Pharmaceuticals R&amp;D.</p>	<p>17-20 (cykle 2, 4, 6).</p>			<p>indukcyjnym bortezomibem był dobry, a częstość odnotowanych zdarzeń niepożądanych była niska. Istotnym jest fakt, iż dla omawianego okresu obserwacji u żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia niepożądane 4. stopnia toksyczności według NCI-CTCAE</p> <p>U 9 pacjentów (22,5%) wystąpiła neuropatia obwodowa 1. stopnia toksyczności, a u 1 chorego (2,5%) w 2. stopniu. U jednego pacjenta rozwinęła się wysypka skórna 3. stopnia oraz uszkodzenie wątroby, w wyniku czego pacjent zrezygnował z badania (jest to jedyny pacjent, który zrezygnował z badania).</p> <p>W 3. stopniu toksyczności wystąpiły u 4 pacjentów infekcje bakteryjne. Nie odnotowano przypadków półpaśca lub ospy wietrznej. W grupie hematologicznych zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano wystąpienie neutropenii: łącznie wystąpiła u 27 pacjentów (1. stopień = 7 pts; 2. stopień = 14 pts; 3 stopień = 6 pts). U 11 chorych odnotowano wystąpienie trombocytopenii 1. stopnia.</p> <p>U jednego pacjenta zredukowano dawkę bortezomibu z 1,3 do 1 mg/m<sup>2</sup> z powodu wystąpienia grudkowo-plamistej wysypki skórnej. U 4 pacjentów nie podano 1 dawki bortezomibu z powodu wystąpienie toksyczności niehematologicznej. U żadnego pacjenta nie pominięto więcej niż jednej dawki bortezomibu.</p>

\*Przedstawiono jedynie dane oraz wyniki dla ocenianej interwencji tj. schematu VD; bd – brak danych

## 12.8.2. Analiza profilu bezpieczeństwa dla bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem (VTD)

Tabela 133.

Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa oceniające profil bezpieczeństwa bortezomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem (Wang 2007 [20], Kaufman 2010 [21], Yang 2013 [22], Ludwig 2013 [23])^

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie																																			
Wang 2007 [20]	Badanie retrospektywne, w którym poddano ocenie efektywność kliniczną terapii indukcyjnej schematem VTD.  Źródło finansowania: brak danych	Pacjenci otrzymywali od jednego do trzech 21-dniowych cykli składających się z:  <b>Bortezomib (V):</b> podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, 11 każdego cyklu.  <b>Talidomid (T):</b> Dawka początkowa wynosiła 100 mg podawana każdego wieczoru, która była zwiększana co 7 dni do maksymalnie 200 mg  <b>Deksametazon (D):</b> podawany w dawce 20 mg/m <sup>2</sup> przez 4 dni, rozpoczynając od dnia 1, 9 i 17.	Mediana okresu <i>follow up</i> : 15 msc. (zakres: 2-32 msc)	38 pacjentów z nowodiagnozowanym, wcześniej nieleczonym, objawowym szpiczakiem mnogim (mediana wieku: 61 lat)	<p>W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane 1-2 lub 3-4 stopnia toksyczności występujące u 38 pacjentów otrzymujących leczenie indukcyjne schematem VTD.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zdarzenia niepożądane</th> <th colspan="2">Stopnie toksyczności, % [N = 38]</th> </tr> <tr> <th>1-2,</th> <th>3 -4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>17</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Zaparcia</td> <td>16</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Obrzęk</td> <td>13</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Bezsennaść</td> <td>9</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Niestrawność</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Sucha skóra/wysypka</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Mielosupresja</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Infekcje</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Neuropatia</td> <td>12</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna</td> <td>-</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Działania niepożądane występowały często, ale zwykle w niskim stopniu toksyczności (tj. 1. i 2. stopnia według NCI CTCAE) oraz miały charakter krótkotrwały i odwracalny. Po 15 miesiącach okresu <i>follow up</i> odnotowano 1 przypadek zgonu.</p>	Zdarzenia niepożądane	Stopnie toksyczności, % [N = 38]		1-2,	3 -4	Zmęczenie	17	0	Zaparcia	16	0	Obrzęk	13	0	Bezsennaść	9	0	Niestrawność	2	0	Sucha skóra/wysypka	5	1	Mielosupresja	4	4	Infekcje	5	1	Neuropatia	12	2	Zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna	-	2
Zdarzenia niepożądane	Stopnie toksyczności, % [N = 38]																																							
	1-2,	3 -4																																						
Zmęczenie	17	0																																						
Zaparcia	16	0																																						
Obrzęk	13	0																																						
Bezsennaść	9	0																																						
Niestrawność	2	0																																						
Sucha skóra/wysypka	5	1																																						
Mielosupresja	4	4																																						
Infekcje	5	1																																						
Neuropatia	12	2																																						
Zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna	-	2																																						



Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie																																																																																																																												
Kaufman 2010 [21]	<p>Badanie retrospektywne (1 ośrodkowe) - analiza opisów przypadków (case-series analysis)</p> <p>Źródło finansowania: Millennium Pharmaceuticals.</p>	<p>Pacjenci otrzymywali leczenie indukcyjne w postaci ośmiu 21-dniowych cykli składających się z:</p> <p><b>Bortezomib (V):</b> infuzje dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, 11;</p> <p><b>Talidomid (T):</b> podawany w dawce 100 mg/dzień;</p> <p><b>Deksametazon (D):</b> podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1-4 oraz 9-12.</p> <p>Mediana czasu trwania terapii VTD wynosiła 4 cykle (zakres: 2-8 cykli)</p>	<p>Mediana follow-up: 25 msc (zakres: 5,79 do 28,91 msc)</p>	<p>44 pacjentów z objawowym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do leczenia indukcyjnego, a następnie do przeszczepu auto-SCT (mediana wieku: 58 lat; 9 pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym)</p> <p>34 pacjentów (na 44 włączonych do analizy) nie otrzymywało wcześniej leczenia MM.</p>	<p>W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia toksyczności wg NCI CTCAE (1/2, 3, 4) oraz wyniki ogółem występujące u 44 pacjentów otrzymujących leczenie indukcyjne schematem VTD.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zdarzenia niepożądane</th> <th colspan="4">Stopnie toksyczności, n (%) [N = 44]</th> </tr> <tr> <th>Ogółem</th> <th>1/2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neuropatia obwodowa</td> <td>24 (55)</td> <td>20 (45)</td> <td>4 (9)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Obrzęki kończyn dolnych</td> <td>18 (41)</td> <td>18 (41)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>17 (39)</td> <td>15 (34)</td> <td>2 (5)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>14 (32)</td> <td>12 (27)</td> <td>2 (5)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Zaparcia</td> <td>14 (32)</td> <td>14 (32)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Agitacja*</td> <td>9 (20)</td> <td>9 (20)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Bezsennaść</td> <td>9 (20)</td> <td>9 (20)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Ból kości</td> <td>8 (18)</td> <td>8 (18)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Podwyższony poziom enzymów wątrobowych</td> <td>6 (14)</td> <td>6 (14)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Trombocytopenia</td> <td>6 (14)</td> <td>5 (11)</td> <td>1 (2)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie żołądka</td> <td>6 (14)</td> <td>6 (14)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Infekcje górnych dróg oddechowych</td> <td>5 (11)</td> <td>5 (11)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Nudności</td> <td>5 (11)</td> <td>5 (11)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Duszność</td> <td>5 (11)</td> <td>5 (11)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Wysypka</td> <td>5 (11)</td> <td>5 (11)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>4 (9)</td> <td>4 (9)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Brak apetytu</td> <td>4 (9)</td> <td>4 (9)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Kaszel</td> <td>4 (9)</td> <td>4 (9)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Bóle kończyn</td> <td>4 (9)</td> <td>4 (9)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Skurcze mięśni</td> <td>4 (9)</td> <td>4 (9)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Bóle głowy</td> <td>2 (5)</td> <td>2 (5)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Parastezja</td> <td>2 (5)</td> <td>2 (5)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Półpasiec</td> <td>2 (5)</td> <td>2 (5)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> </tbody> </table>	Zdarzenia niepożądane	Stopnie toksyczności, n (%) [N = 44]				Ogółem	1/2	3	4	Neuropatia obwodowa	24 (55)	20 (45)	4 (9)	0 (0)	Obrzęki kończyn dolnych	18 (41)	18 (41)	0 (0)	0 (0)	Zmęczenie	17 (39)	15 (34)	2 (5)	0 (0)	Anemia	14 (32)	12 (27)	2 (5)	0 (0)	Zaparcia	14 (32)	14 (32)	0 (0)	0 (0)	Agitacja*	9 (20)	9 (20)	0 (0)	0 (0)	Bezsennaść	9 (20)	9 (20)	0 (0)	0 (0)	Ból kości	8 (18)	8 (18)	0 (0)	0 (0)	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	6 (14)	6 (14)	0 (0)	0 (0)	Trombocytopenia	6 (14)	5 (11)	1 (2)	0 (0)	Zapalenie żołądka	6 (14)	6 (14)	0 (0)	0 (0)	Infekcje górnych dróg oddechowych	5 (11)	5 (11)	0 (0)	0 (0)	Nudności	5 (11)	5 (11)	0 (0)	0 (0)	Duszność	5 (11)	5 (11)	0 (0)	0 (0)	Wysypka	5 (11)	5 (11)	0 (0)	0 (0)	Neutropenia	4 (9)	4 (9)	0 (0)	0 (0)	Brak apetytu	4 (9)	4 (9)	0 (0)	0 (0)	Kaszel	4 (9)	4 (9)	0 (0)	0 (0)	Bóle kończyn	4 (9)	4 (9)	0 (0)	0 (0)	Skurcze mięśni	4 (9)	4 (9)	0 (0)	0 (0)	Bóle głowy	2 (5)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	Parastezja	2 (5)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	Półpasiec	2 (5)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
					Zdarzenia niepożądane		Stopnie toksyczności, n (%) [N = 44]																																																																																																																										
Ogółem	1/2	3	4																																																																																																																														
Neuropatia obwodowa	24 (55)	20 (45)	4 (9)	0 (0)																																																																																																																													
Obrzęki kończyn dolnych	18 (41)	18 (41)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Zmęczenie	17 (39)	15 (34)	2 (5)	0 (0)																																																																																																																													
Anemia	14 (32)	12 (27)	2 (5)	0 (0)																																																																																																																													
Zaparcia	14 (32)	14 (32)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Agitacja*	9 (20)	9 (20)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Bezsennaść	9 (20)	9 (20)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Ból kości	8 (18)	8 (18)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	6 (14)	6 (14)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Trombocytopenia	6 (14)	5 (11)	1 (2)	0 (0)																																																																																																																													
Zapalenie żołądka	6 (14)	6 (14)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Infekcje górnych dróg oddechowych	5 (11)	5 (11)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Nudności	5 (11)	5 (11)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Duszność	5 (11)	5 (11)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Wysypka	5 (11)	5 (11)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Neutropenia	4 (9)	4 (9)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Brak apetytu	4 (9)	4 (9)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Kaszel	4 (9)	4 (9)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Bóle kończyn	4 (9)	4 (9)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Skurcze mięśni	4 (9)	4 (9)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Bóle głowy	2 (5)	2 (5)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Parastezja	2 (5)	2 (5)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													
Półpasiec	2 (5)	2 (5)	0 (0)	0 (0)																																																																																																																													

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie																		
					DVT/PE	Drżenie	Gorączka	Wymioty															
					2 (5)	0 (0)	1 (2)	1 (2)															
					1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)															
					1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)															
					1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)															
					<p>DVT/PE – zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna.                      *Agitacja = silny lęk z towarzyszącym niepokojem ruchowym</p> <p>Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, że najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym było wystąpienie neuropatii obwodowej ogółem (55%), z czego 45% dotyczyło neuropatii obwodowej występującej w 1/2 stopniu toksyczności. Dodatkowo często obserwowano wystąpienie takich AEs jak: obrzęki kończyn dolnych, zmęczenie, anemię oraz zaparcia.</p> <p>W większości przypadków obserwowane zdarzenia niepożądane były niskiego stopnia toksyczności. Nie wystąpiły poważne krwawienia.</p> <p>Podsumowując, dla długiego okresu obserwacji wynoszącego 25 miesięcy profil bezpieczeństwa pacjentów otrzymujących leczenie indukcyjne schematem VTD był dobry, a częstość występujących zdarzeń niepożądanych akceptowalna.</p>																		
<b>Yang 2013</b> [22]	<p>Badanie retrospektywne, w którym analizowano efektywność kliniczną po zastosowanym leczeniu indukcyjnym schematem VTD</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak danych</p>	<p>Pacjenci otrzymywali leczenie indukcyjne w postaci maksymalnie ośmiu 21-dniowych cykli składających się z:</p> <p><b>Bortezomib (V):</b> infuzje dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, 11;</p> <p><b>Talidomid (T):</b> podawany doustnie w dawce 200 mg/dzień;</p> <p><b>Deksametazon (D):</b> podawany doustnie w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1-4.</p>	<p>Mediana <i>follow-up</i>: 16 msc (zakres: 2- 31 msc)</p>	<p>72 pacjentów z nowo-zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim z lub bez towarzyszącej niewydolności nerek (mediana wieku: 60-61 lat). Pacjentów podzielono na dwie grupy ze względu na stężenie kreatyniny w surowicy (Scr): Grupa 1 - wydolni</p>	<p>Po okresie <i>follow-up</i> wynoszącym 16 miesięcy, w grupie 1 zmarło 5 pacjentów (11,9%) i 9 pacjentów (30%) w grupie 2 (tj. chorzy z niewydolnością nerek). Nie odnotowano jednak zgonów związanych z zastosowanym leczeniem.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia toksyczności wg NCI CTCAE (1/2, 3/4) oraz z podziałem na typ zdarzeń niepożądanych (hematologiczne lub niehematologiczne) u pacjentów otrzymujących leczenie indukcyjne schematem VTD (grupa 1 vs grupa 2).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Zdarzenia niepożądane</th> <th colspan="4">Stopnie toksyczności, n (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Grupa 1</th> <th colspan="2">Grupa 2</th> </tr> <tr> <th>1-2</th> <th>3-4</th> <th>1-2</th> <th>3-4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Zdarzenia niepożądane	Stopnie toksyczności, n (%)				Grupa 1		Grupa 2		1-2	3-4	1-2	3-4					
Zdarzenia niepożądane	Stopnie toksyczności, n (%)																						
	Grupa 1		Grupa 2																				
	1-2	3-4	1-2	3-4																			

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie																																																							
		Mediana czasu trwania terapii VTD wynosiła 5 cykli (zakres: 2-8 cykli)		nerkowo: N = 42 z Scr < 2 mg/dL; Grupa 2 - niewydolność nerek: N = 30 z Scr ≥ 2 mg/dL;	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Hematologiczne zdarzenia niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Trombocytopenia</b></td> <td>16 (38,1)</td> <td>4 (9,5)</td> <td>12 (40,0)</td> <td>4 (13,3)</td> </tr> <tr> <td><b>Anemia</b></td> <td>10 (23,8)</td> <td>5 (11,9)</td> <td>10 (30,0)</td> <td>4 (13,3)</td> </tr> <tr> <td><b>Neutropenia</b></td> <td>8 (19,0)</td> <td>2 (4,8)</td> <td>4 (13,3)</td> <td>1 (3,3)</td> </tr> <tr> <th colspan="5">Niehematologiczne zdarzenia niepożądane</th> </tr> <tr> <td><b>Neuropatia obwodowa</b></td> <td>12 (28,6)</td> <td>6 (14,3)</td> <td>10 (30,0)</td> <td>4 (13,3)</td> </tr> <tr> <td><b>Objawy żołądkowo-jelitowe</b></td> <td>6 (14,3)</td> <td>4 (9,5)</td> <td>4 (13,3)</td> <td>2 (6,7)</td> </tr> <tr> <td><b>Zmęczenie</b></td> <td>10 (23,8)</td> <td>4 (9,5)</td> <td>6 (20,0)</td> <td>2 (6,7)</td> </tr> <tr> <td><b>Półpasiec</b></td> <td>6 (14,3)</td> <td>2 (4,8)</td> <td>4 (13,3)</td> <td>2 (6,7)</td> </tr> <tr> <td><b>Wysypka</b></td> <td>6 (14,3)</td> <td>0</td> <td>4 (13,3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>Zakażenia</b></td> <td>8 (19,0)</td> <td>2 (4,8)</td> <td>6 (20,0)</td> <td>2 (6,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych występujących w obu analizowanych grupach zaliczono: trombocytopenię, neuropatię obwodową, zakażenia, półpasiec. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia toksyczności według NCI-CTCAE były stosunkowo niskie.</p> <p>U wszystkich uwzględnionych w badaniu pacjentów wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.</p> <p>Redukcja dawki bortezomibu miała miejsce u 10 (23,8%) pacjentów z grupy 1 oraz u 8 (26,7%) pacjentów z grupy 2.</p> <p>U 6 pacjentów (14,3%) z grupy 1 oraz u 5 pacjentów (16,7%) z grupy 2 wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia bortezomibem.</p>	Hematologiczne zdarzenia niepożądane					<b>Trombocytopenia</b>	16 (38,1)	4 (9,5)	12 (40,0)	4 (13,3)	<b>Anemia</b>	10 (23,8)	5 (11,9)	10 (30,0)	4 (13,3)	<b>Neutropenia</b>	8 (19,0)	2 (4,8)	4 (13,3)	1 (3,3)	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane					<b>Neuropatia obwodowa</b>	12 (28,6)	6 (14,3)	10 (30,0)	4 (13,3)	<b>Objawy żołądkowo-jelitowe</b>	6 (14,3)	4 (9,5)	4 (13,3)	2 (6,7)	<b>Zmęczenie</b>	10 (23,8)	4 (9,5)	6 (20,0)	2 (6,7)	<b>Półpasiec</b>	6 (14,3)	2 (4,8)	4 (13,3)	2 (6,7)	<b>Wysypka</b>	6 (14,3)	0	4 (13,3)	0	<b>Zakażenia</b>	8 (19,0)	2 (4,8)	6 (20,0)	2 (6,7)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane																																																												
<b>Trombocytopenia</b>	16 (38,1)	4 (9,5)	12 (40,0)	4 (13,3)																																																								
<b>Anemia</b>	10 (23,8)	5 (11,9)	10 (30,0)	4 (13,3)																																																								
<b>Neutropenia</b>	8 (19,0)	2 (4,8)	4 (13,3)	1 (3,3)																																																								
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane																																																												
<b>Neuropatia obwodowa</b>	12 (28,6)	6 (14,3)	10 (30,0)	4 (13,3)																																																								
<b>Objawy żołądkowo-jelitowe</b>	6 (14,3)	4 (9,5)	4 (13,3)	2 (6,7)																																																								
<b>Zmęczenie</b>	10 (23,8)	4 (9,5)	6 (20,0)	2 (6,7)																																																								
<b>Półpasiec</b>	6 (14,3)	2 (4,8)	4 (13,3)	2 (6,7)																																																								
<b>Wysypka</b>	6 (14,3)	0	4 (13,3)	0																																																								
<b>Zakażenia</b>	8 (19,0)	2 (4,8)	6 (20,0)	2 (6,7)																																																								



Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie
Ludwig 2013 [23]	<p>Wielośrodkowe, randomizowane badanie II fazy typu <i>open-label</i>, w którym porównywano efektywność kliniczną schematu VTD vs VTDC (gdzie C – cyklofosfamid).</p> <p>Numer badania: NCT 00531453</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Janssen Research &amp; Development, and Millennium Pharmaceuticals</p> <p><b>Jadad:</b> 3 punkty (szczegóły w załączniku Tabela 152)</p>	<p>Pacjenci otrzymywali leczenie indukcyjne (VTD vs VTDC) w postaci czterech 21-dniowych cykli składających się z:</p> <p><b>Bortezomib (V):</b> infuzje dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, 11;</p> <p><b>Talidomid (T):</b> podawany doustnie w dawce 100 mg/dzień; dni 1-21;</p> <p><b>Deksametazon (D):</b> podawany doustnie w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1-4 oraz 9-12.</p> <p>W schemacie VTDC – dawkowanie VTD jw. oraz cyklofosfamid podawany dożylnie w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-8.</p> <p>Pacjenci*, mogli otrzymać cztery dodatkowe cykle (cykle 5 do 8), ale deksametazon podawany już był w dawce 20 mg/d.</p> <p>Mediana czasu trwania terapii VTD i VTDC wynosiła 4 cykle</p>	<p>Mediana <i>follow-up</i>: 33,3 msc (zakres: 28,2 – 36,8)</p>	<p>Pacjentów w wieku od 18-70 r.ż. z nowozdiagnozowanym, wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do wysokich dawek chemioterapii z przeszczepem komórek macierzystych poddano procesowi randomizacji do grupy VTD (N = 49 pts) oraz do grupy VTDC (N = 49 pts).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do badania wstępnie włączono 105 pacjentów, z czego randomizacji poddano 98 chorych (po 49 pacjentów na grupę). Z grupy VTD zrezygnowało łącznie 3 pacjentów (6%) – wszyscy z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast z grupy VTDC zrezygnowało 4 pacjentów (8%): 3 z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 1 pacjent z powodu progresji choroby.</li> <li>Łącznie w obu grupach zmarło 4 pacjentów (po 2 na każdą grupę). Jeden pacjent z grupy VTDC zmarło w ciągu 30 dni od ostatniego podania leku w wyniku nagłego zatrzymanie krążenia związanego z zastosowanym leczeniem. Żaden z pozostałych trzech zgonów nie został uznany za związany z zastosowanym leczeniem.</li> <li>U 48 pacjentów (98%) z grupy VTD oraz u 47 (96%) z grupy VTDC wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w czasie zastosowanej terapii indukcyjnej.</li> <li>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem indukcyjnym odnotowano u 42 (86%) pacjentów z grupy VTD vs 43 (88%) pacjentów z grupy VTDC.</li> <li>Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 11 (22%) chorych z grupy VTD oraz u 20 (41%) chorych z grupy VTDC, z czego poważne AE związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 8 (16%) pacjentów z VTD oraz u 14 (29%) z VTDC.</li> <li>Zdarzenia niepożądane występujące w 3. lub 4. stopniu toksyczności wg NCI CTCAE wystąpiły u 23 (47%) pacjentów z VTD oraz u 28 (57%) z VTDC.</li> </ul> <p><b>Wyniki:</b></p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia toksyczności wg NCI CTCAE (ogółem, 3, 4) oraz z podziałem na typ zdarzeń niepożądanych (hematologiczne lub niehematologiczne) u pacjentów otrzymujących leczenie indukcyjne schematem VTD.</p>



Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie			
					Zdarzenia niepożądane	Stopnie toksyczności, n (%) VTD [N = 49]		
	Ogółem	3.	4.					
<b>Hematologiczne</b>								
	Anemia	46 (94)	4 (8)	0 (0)				
	Leukopenia	26 (53)	0 (0)	0 (0)				
	Limfocytopenia	41 (84)	18 (37)	1 (2)				
	Neutropenia	27 (55)	7 (14)	0 (0)				
	Trombocytopenia	21 (43)	2 (4)	1 (2)				
<b>Niehematologiczne</b>								
	Zaparcia	27 (55)	3 (6)	0 (0)				
	Obrzęk obwodowy	17 (35)	1 (2)	0 (0)				
	Neuropatia obwodowa#	17 (35)	4 (8)	1 (2)				
	Parestezja	11 (22)	0 (0)	0 (0)				
	Gorączka	6 (12)	0 (0)	0 (0)				
	Zmęczenie	6 (12)	1 (2)	0 (0)				
	Astenia	10 (20)	1 (2)	0 (0)				
Redukcja dawki bortezomibu miała miejsce u 9 (18%) pacjentów z grupy VTD oraz u 10 (20%) pacjentów z grupy VTDC. Wstrzymanie dawki bortezomibu miało miejsce u 8 (16%) pacjentów z grupy VTD oraz u 11 (22%) z grupy VTDC								

\*1) Pacjenci, którzy kwalifikujący się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z przeszczepieniem auto-SCT, którzy otrzymali schematy mobilizacyjne oraz przeszczepienie komórek macierzystych; 2) pacjenci, kwalifikujący się do auto-SCT, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR) po leczeniu indukcyjnym; ^Przedstawiono jedynie dane oraz wyniki dla ocenianej interwencji tj. schematu VTD; bd – brak danych

### 12.8.3. Chen 2011 [24]

Do retrospektywnego badania klinicznego (*Chen 2011*) przyjęto 46 nowozdiagnozowanych pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego z dwóch ośrodków rozmieszczonych na terenie Chin.

Do próby klinicznej *Chen 2011* włączano pacjentów (ang. *consecutive patients*) ze szpiczakiem mnogim, którzy pomiędzy marcem 2005 r. a marcem 2008 r. zostali przyjęci do 2 szpitali w Chinach i otrzymywali leczenie indukcyjne schematem VTD lub T-VAD. Pacjentów poddano ocenie retrospektywnej oraz przydzielono do dwóch grup (ze względu na datę ich hospitalizacji): pacjenci z pierwszej grupy otrzymywali leczenie schematem VTD (bortezomib, talidomid oraz deksametazon) natomiast pacjenci z drugiej grupy przyjmowali terapię czterolekową składającą się z talidomidu, winkrystyny, doksorubicyny oraz deksametazonu (T-VAD).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji *Chen 2011* jest to badanie retrospektywne, co stanowi o wykluczeniu go z analizy głównej niniejszego przeglądu. Dodatkowo, w omawianej próbie klinicznej liczebność populacji jest relatywnie mała (mniej niż 25 pacjentów w każdej z grup), jak również wszyscy pacjenci są rasy azjatyckiej. Powyższe ograniczenia wzmocniają argument o wyłączeniu omawianej próby klinicznej z analizy głównej.

Należy podkreślić fakt, iż autorzy publikacji *Chen 2011* w kilku miejscach podają mylnie, że niniejszy eksperyment jest badaniem randomizowanym. Zdaniem autorów przeglądu niniejsza próba kliniczna jest badaniem retrospektywnym, do której włączano następujących po sobie pacjentów z uwzględnieniem daty ich hospitalizacji.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów z niniejszego badania.

Tabela 134.  
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (*Chen 2011*)

Kryteria	<i>Chen 2011</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nowozdiagnozowani, nieleczeni wcześniej pacjenci ze szpiczakiem mnogim;</li> <li>▪ Objawowy szpiczak mnogi, zdiagnozowany za pomocą standardowych kryteriów oraz mierzalnego poziomu białek monoklonalnych (<i>M-protein</i>), zdiagnozowaną chorobę określono przy <math>&gt; 1\text{g/dL}</math> IgG <math>&gt; 0,5\text{ g/dL}</math> IgA lub <math>&gt; 0,2\text{ g/dL}</math> IgM w badaniach elektroforetycznych osocza;</li> <li>▪ Pacjenci, u których nie wykryto białek monoklonalnych w trakcie diagnozy byli włączeni do badania, gdy koncentracja wolnych lekkich łańcuchów w surowicy (SFLC) była równa <math>3,3 - 19,4\text{ mg/L}</math> dla <math>\kappa</math> lub <math>5,7 - 26,3\text{ mg/L}</math> dla <math>\lambda</math>;</li> <li>▪ KPS (ang. <i>Karnosky Performance Status</i>) <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>▪ Transferazy AST i ALT <math>\leq 3\text{ ULN}</math>;</li> <li>▪ Całkowita bilirubina w osoczu <math>\leq 2\text{ ULN}</math>;</li> <li>▪ Zmierzony lub wyliczony klirens kreatyniny <math>&gt; 10\text{ mL/min.}</math>;</li> <li>▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niewydolność nerek (poziom kreatyniny <math>\geq 25\text{ mg/L}</math>);</li> <li>▪ Niekontrolowane lub ciężkie choroby sercowo-naczyniowe;</li> <li>▪ Choroby psychiatryczne;</li> </ul>

Kryteria	Chen 2011
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropatie obwodowe stopnia 2;</li> <li>▪ Inne nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>▪ Jakakolwiek nadwrażliwość na bortezomib, boron lub manitol.</li> </ul>

Ostatecznie w badaniu wzięło udział 46 pacjentów, których charakterystyka wyjściowa została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 135.  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Chen 2011)

Parametr		Chen 2011	
		VTD	T-VAD
Liczebność populacji, n		24	22
Wiek w latach, mediana (zakres)		57 (48-72)	56 (44-69)
Mężczyźni, n		14	11
Kobiety, n		10	11
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n	I	4	5
	II	10	11
	III	10	6
Klasa białek monoklonalnych, n	IgG	15	13
	IgA	6	4
Białko Bence'a-Jones'a, n		3	5
Plazmocytoza szpiku kostnego, mediana (zakres), %		50 (11-97)	49 (13-93)
Hemoglobina, mediana (zakres), g/dL		9,3 (4,3-11)	10 (5,6-12)
Albumina, mediana (zakres), g/dL		3,8 (2,1-5,8)	4,1 (2,3-5,7)
Kreatynina, mediana (zakres), mg/dL		1,1 (0,4-2,3)	1,1 (1,5-2,6)
β <sub>2</sub> mikroglobulina, mediana (zakres), mg/L		3,0 (0,5-6,3)	2,8 (0,4-4,4)
Nieprawidłowości cytogenetyczne, n	dylatacja chromosomu 13	11	7
	dylatacja chromosomu 17	3	1
	t (11; 14)	0	1
	t (4; 14)	1	3

Jak widać na podstawie powyższej tabeli, populacje pacjentów w grupie ocenianej interwencji (VTD) i komparatora (T-VAD) były do siebie zbliżone zarówno pod względem cech demograficznych jak i wyjściowych wyników badań.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w poszczególnych grupach analizowanej próby klinicznej. Zaznaczyć należy, że pacjenci dodatkowo profilaktycznie otrzymywali w trakcie terapii talidomidem aspirynę w dawce 100 mg/d jako antykoagulant.

Tabela 136.  
Charakterystyka interwencji (Chen 2011)

Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Planowany okres leczenia
VTD	<p><b>talidomid (T):</b> <i>p.o.</i>, początkowo 100 mg/d, następnie dawka wzrasta o 50 mg/d w każdym tygodniu do dawki max. 200 mg/d.</p> <p><b>bortezomib (V):</b> <i>i.v.</i> w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 4, 8 i 11 w 4-6 cyklach;</p> <p><b>deksametazon (D):</b> podawany <i>p.o.</i> w dawce 20 mg w dniach: 1-4 oraz 8-11 w 4-6 cyklach;</p>	<p>talidomid (doustnie)</p> <p>bortezomib (dożylny wstrzyknięcie bolusa)</p> <p>deksametazon (doustnie)</p>	
T-VAD	<p><b>talidomid (T):</b> <i>p.o.</i>, początkowo 100 mg/d, następnie dawka wzrasta o 50 mg/d w każdym tygodniu do dawki max. 200 mg/d.</p> <p><b>winkrystyna (V):</b> podawana <i>i.v.</i> w dawce 0,4 mg/d w postaci wlewu ciągłego w dniach 1-4 w 4-6 cyklach miesięcznych;</p> <p><b>doksorubicyna (A):</b> <i>i.v.</i> w dawce 9 mg/m<sup>2</sup> na dzień w postaci wlewu ciągłego w dniach 1-4 w 4-6 cyklach miesięcznych;</p> <p><b>deksametazon (D):</b> 40 mg <i>p.o.</i> w dniach 1-4, 9-12 oraz 17-20, w 4-6 cyklach miesięcznych.</p>	<p>talidomid (doustnie)</p> <p>winkrystyna, doksorubicyna (dożylny wlew ciągły)</p> <p>deksametazon (doustnie)</p>	4-6 cykli

Terapia VTD była przerywana przed planowanym zakończeniem w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem ( $\geq 3$  stopień niehematologicznej lub 4 stopień hematologicznej toksyczności). Leczenie VTD było wznowiane z dawką bortezomibu równą 1,0 mg/m<sup>2</sup>, gdy toksyczność niehematologiczna została zredukowana do  $\leq 2$  stopnia lub, w przypadku toksyczności hematologicznej, bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosiła  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  oraz liczba płytek krwi wynosiła  $\geq 30 \times 10^9/L$ . Czynniki stymulujące kolonie granulocytów mógł być podany każdemu pacjentowi w celu zwiększenia liczby białych krwinek  $< 5000/mL$  gdy lekarz uznał to za konieczne.

### 12.8.3.1. Profil bezpieczeństwa

Szczegółowe dane dotyczące odnotowanych zdarzeń niepożądanych (VTD vs T-VAD) zawarto w poniższej tabeli.



Tabela 137

Liczba i odsetek pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (Chen 2011) [24]

Zdarzenia niepożądane		Chen 2011	
		VTD (N=24)	T-VAD (N=22)
Hematologiczne, n (%)	neutropenia $\geq$ 3. stopnia	4 (16,7)	6 (27,3)
	anemia $\geq$ 2. stopnia	4 (16,7)	4 (18,2)
	trombocytopenia $\geq$ 3. stopnia	3 (12,5)	4 (18,2)
Infekcje $\geq$ 1. stopnia, n (%)	gorączka o nieznanym pochodzeniu	3 (12,5)	4 (18,2)
	półpasiec	4 (16,7)	3 (13,6)
	infekcje górnych dróg oddechowych	3(12,5)	6 (27,3)
Neurologiczne, n (%)	neuropatia obwodowa $\geq$ 3. stopnia	6 (25,0)	3/(13,6)
	neuropatia obwodowa 2. stopnia	5 (20,8)	4 (18,2)
Układu pokarmowego $\geq$ 2. stopnia, n (%)	zaparcia	5 (20,8)	4 (18,2)
	biegunka	3 (12,5)	3 (13,6)
	wymioty	2 (8,3)	3 (13,6)
Zakrzepica żył głębokich, n (%)		4 (16,7)	6 (27,3)
Zmęczenie $\geq$ 2. stopnia, n (%)		5 (20,8)	5 (22,7)

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym występującym w obu porównywanych grupach (VTD vs T-VAD) było zmęczenie  $\geq$  2. Stopnia toksyczności wg NCI-CTCAE. Dotyczyło ono ponad 20% pacjentów w każdej z rozpatrywanych grup terapeutycznych. Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że schematy VTD oraz T-VAD charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

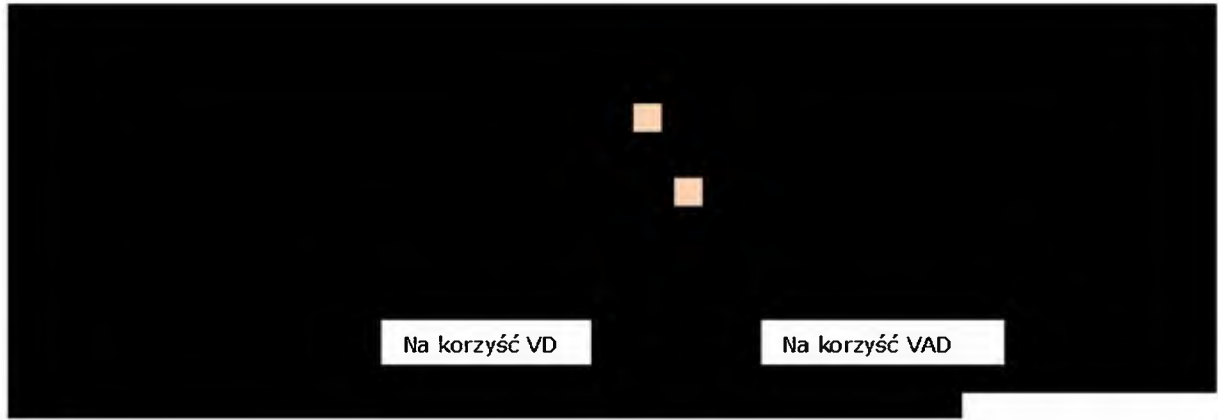
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

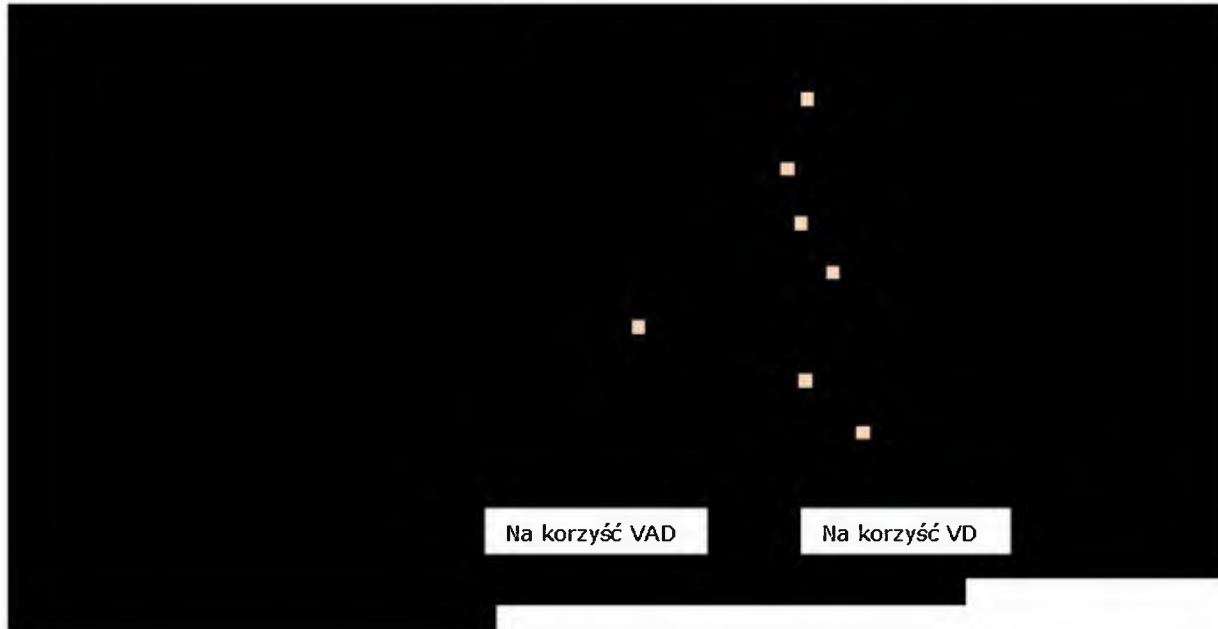
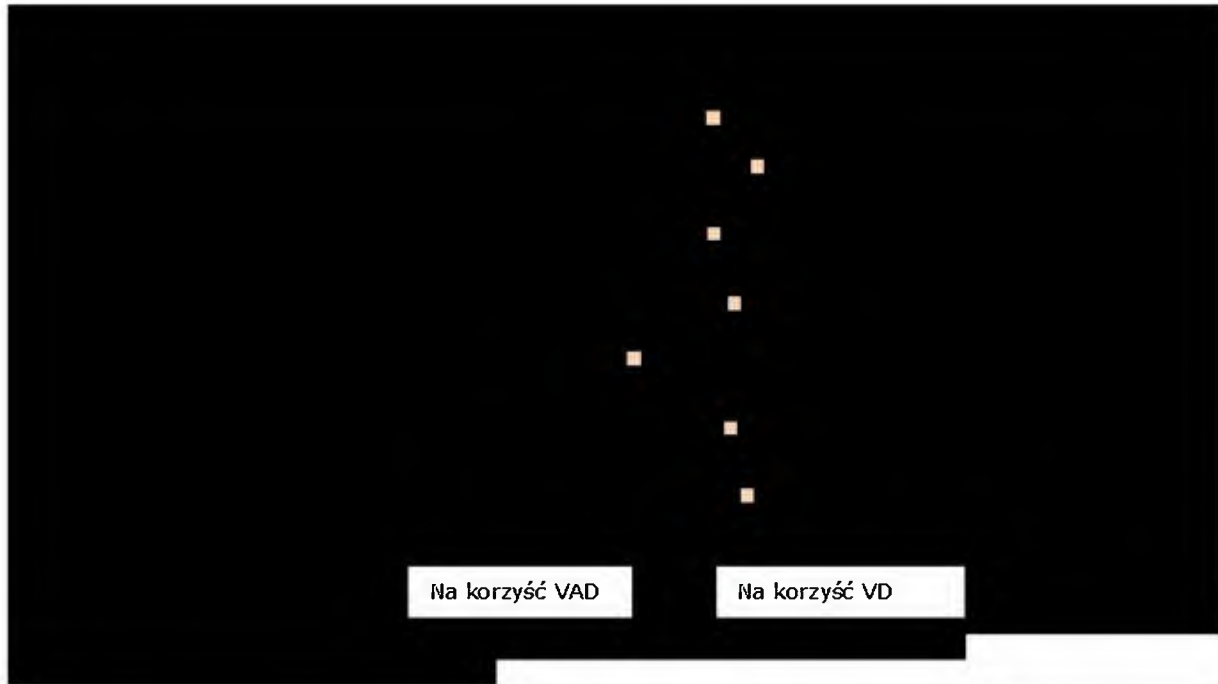


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

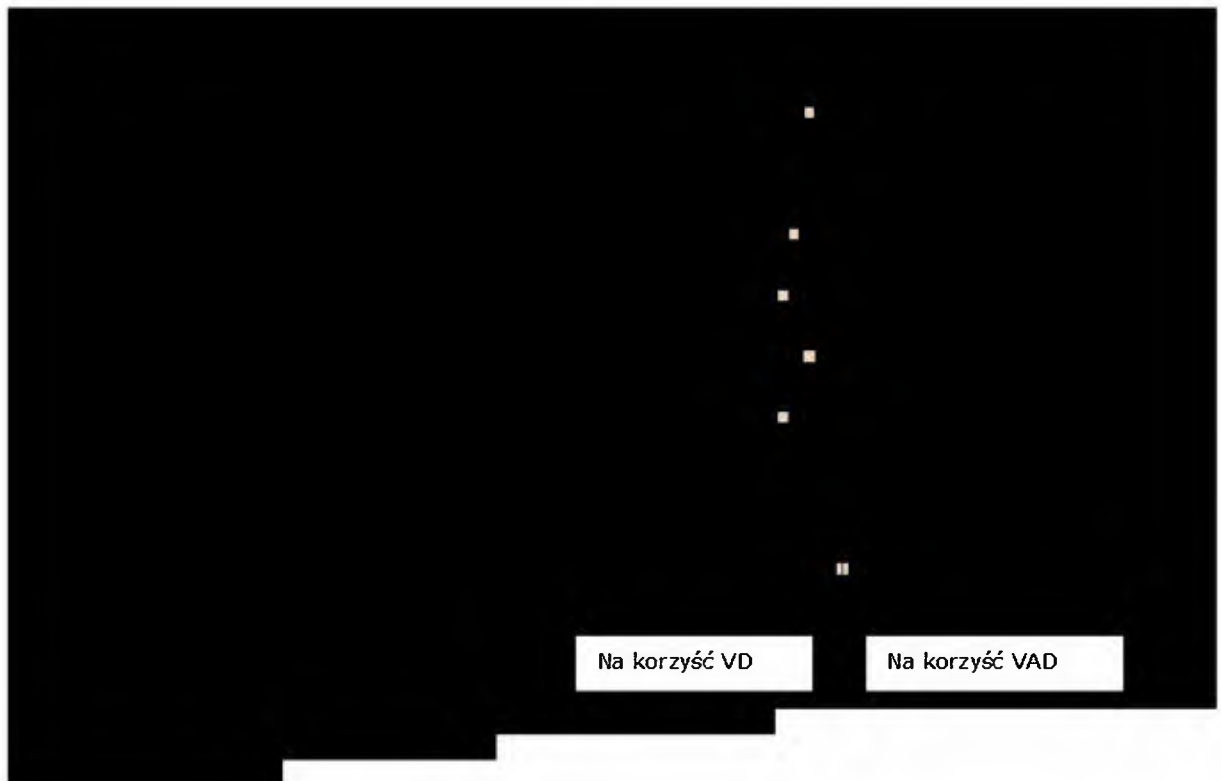


[Redacted text block]



[Redacted text]

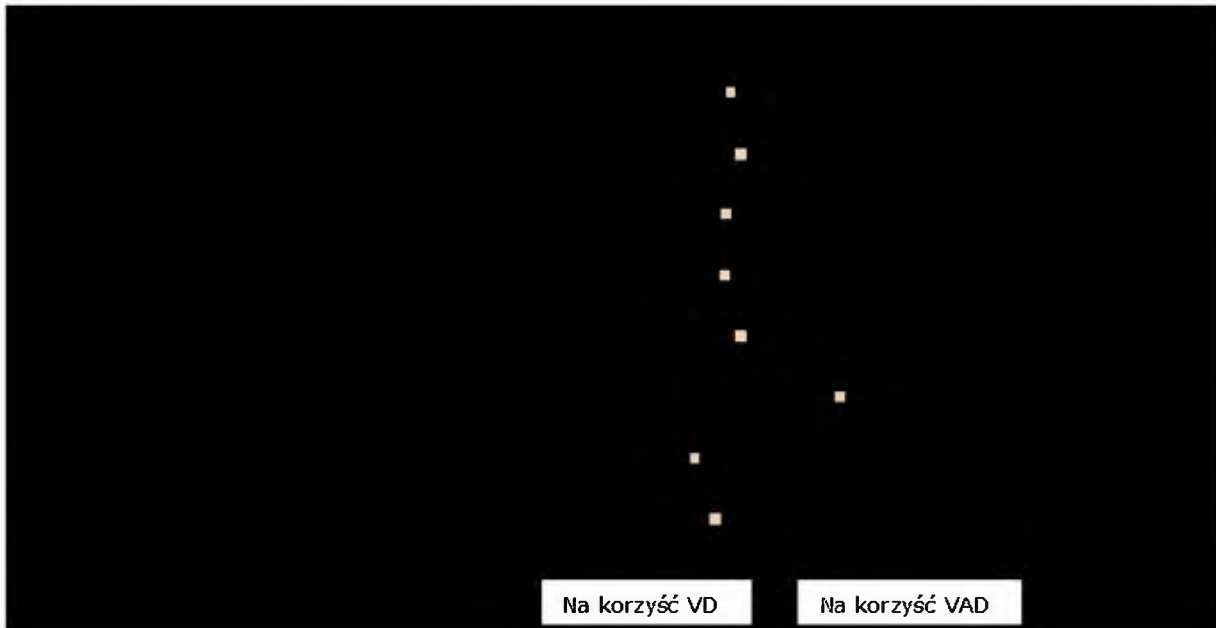
[Redacted text]



[Redacted text]



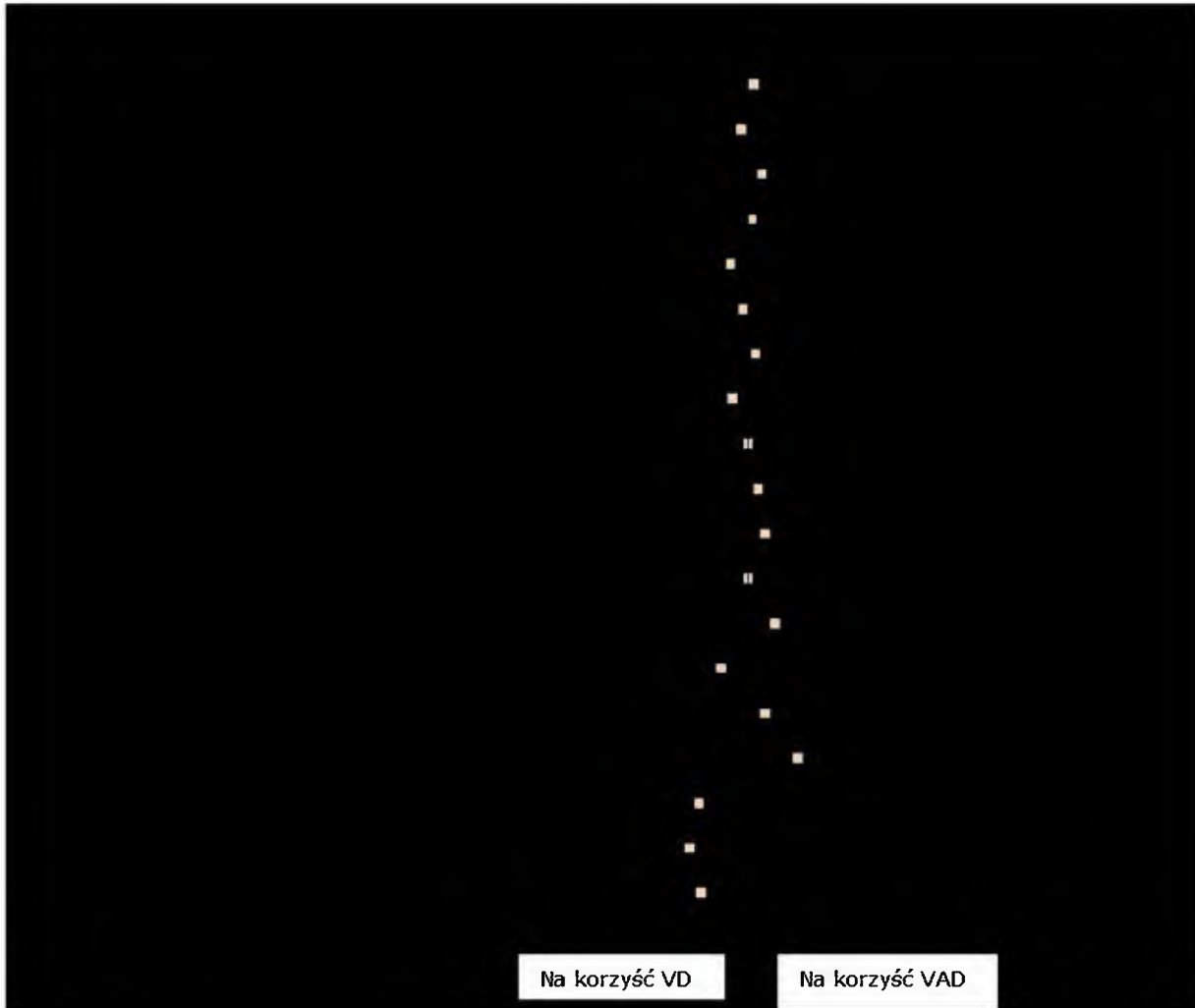
[Redacted text]



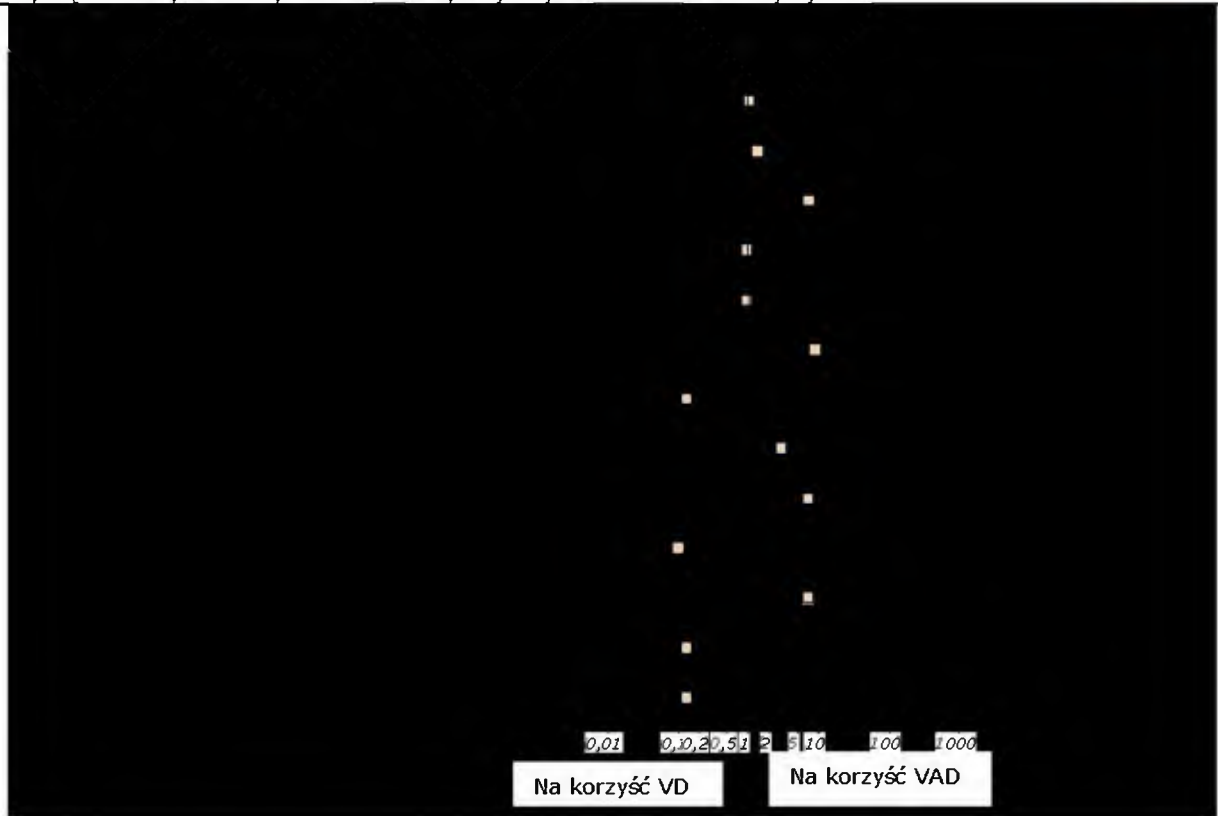
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



#Dane pochodzące z [data on file]: Clinical Study Report IFM 2005-01

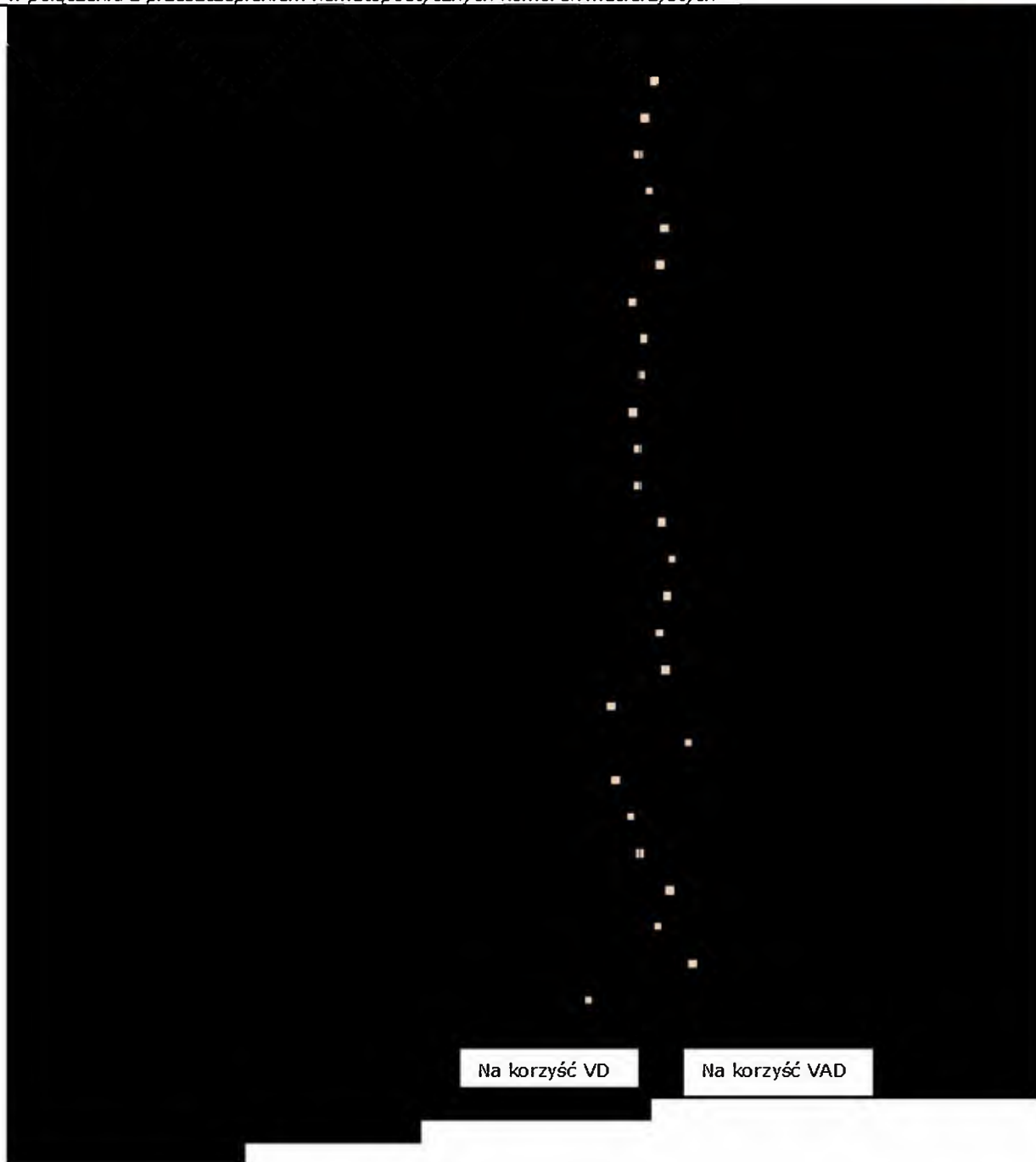
\* Obliczone na podstawie dostępnych danych

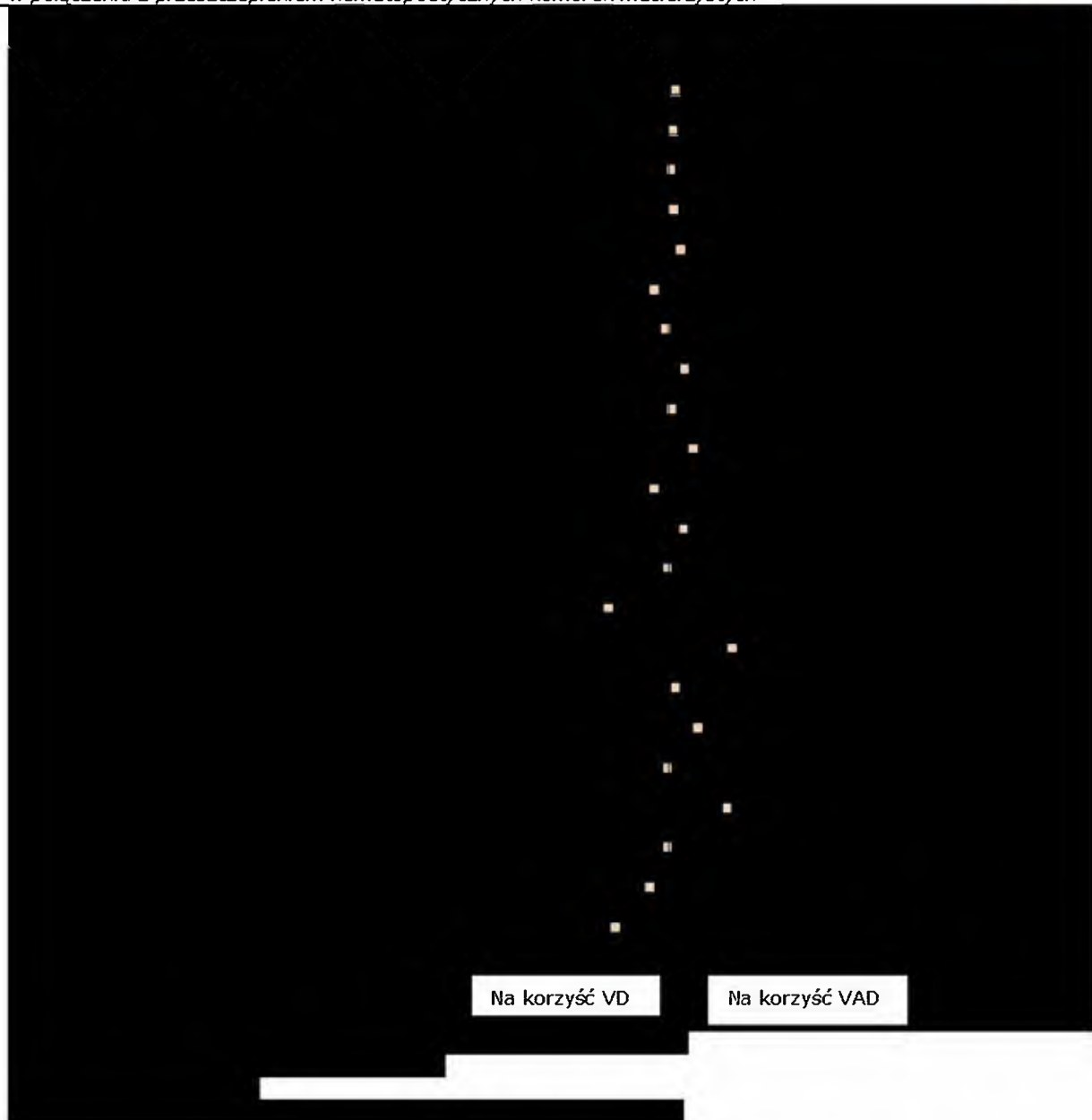
\*\* Obliczone metodą Peto

^ Obliczone metodą Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych (M-H\*)

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

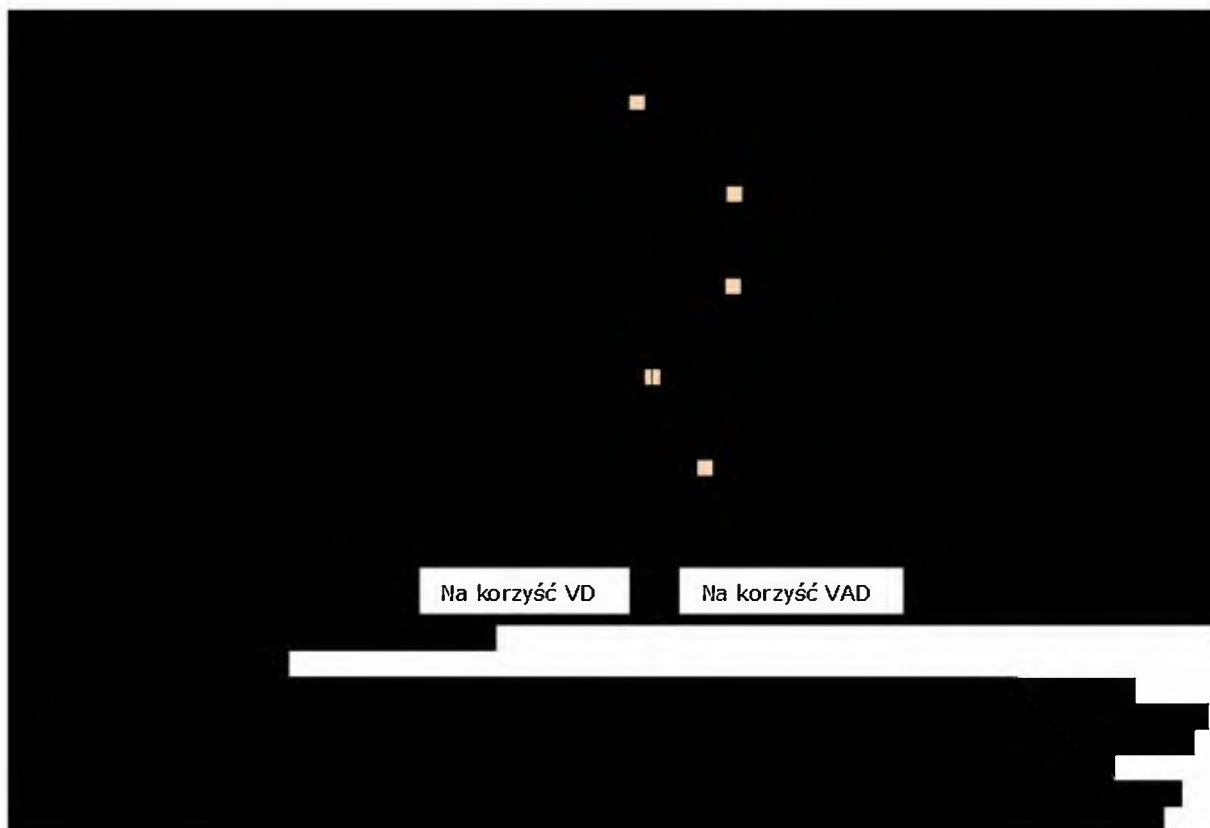
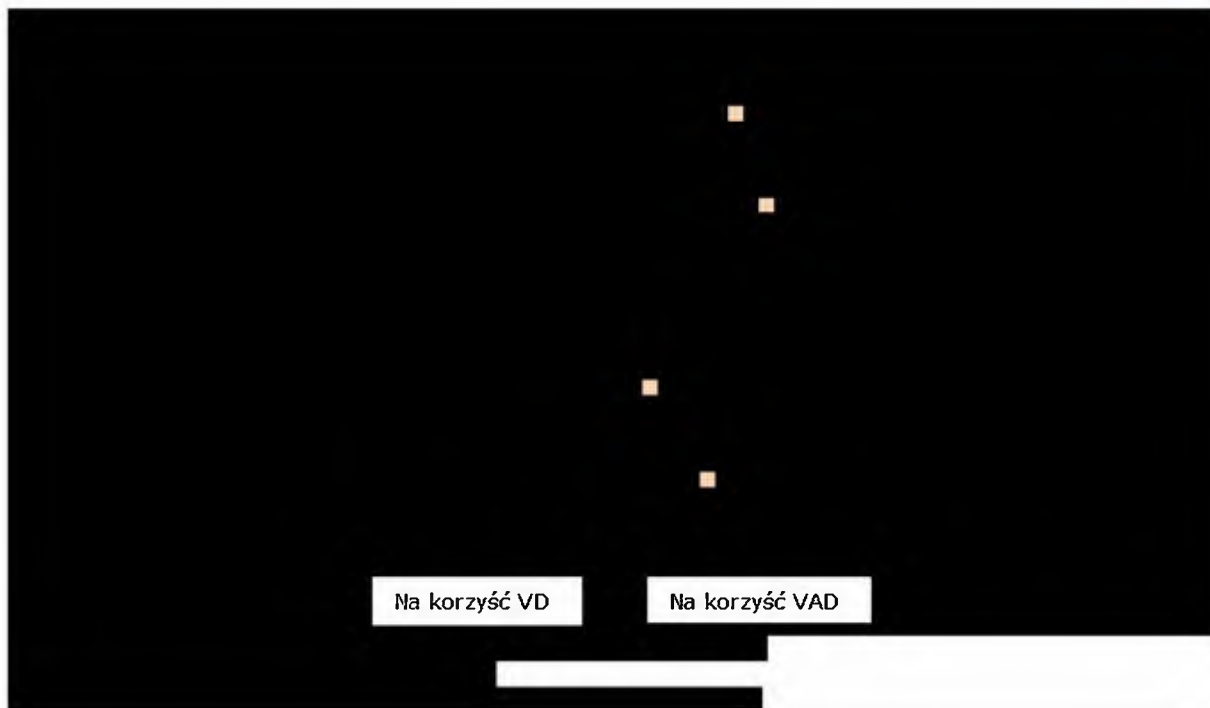






[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

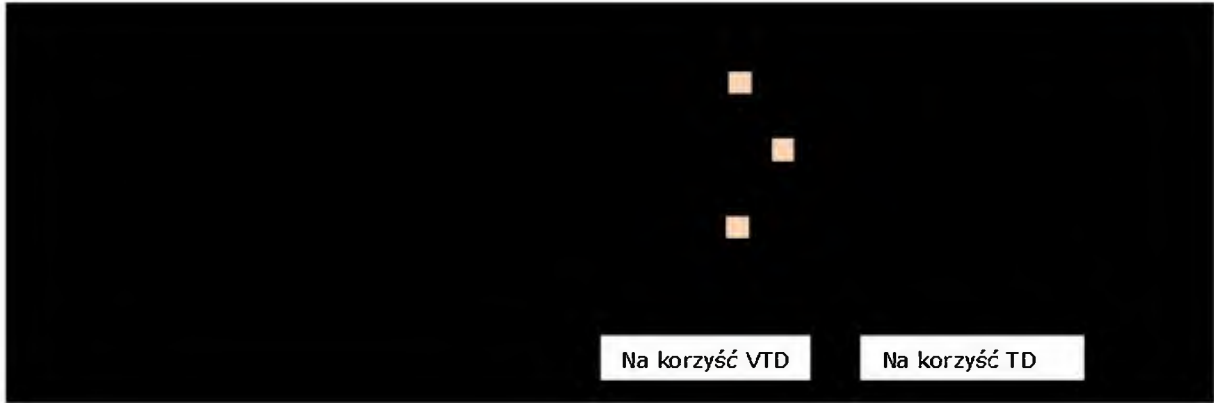
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

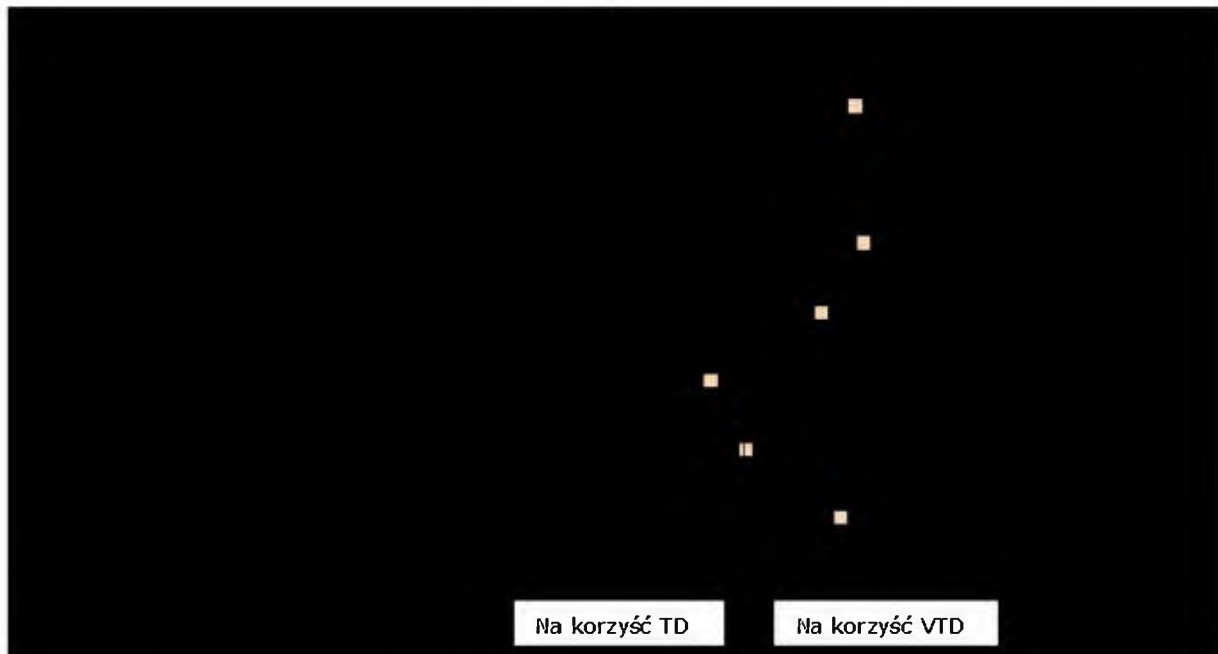
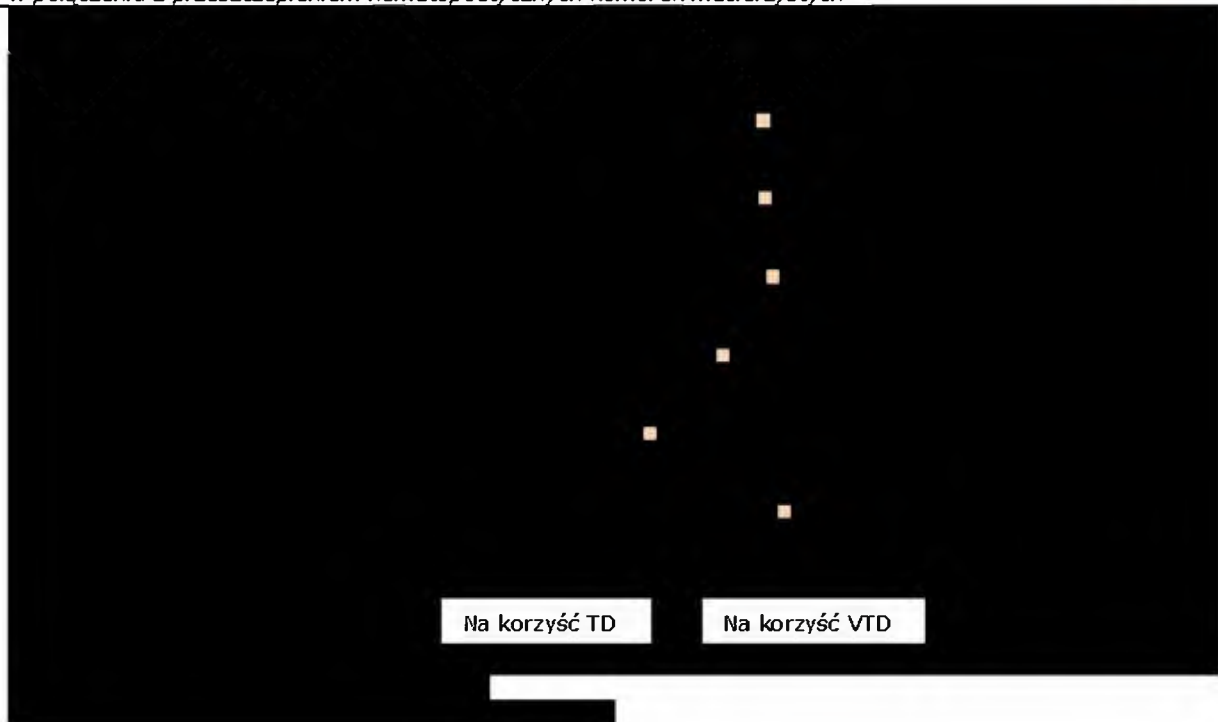
[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

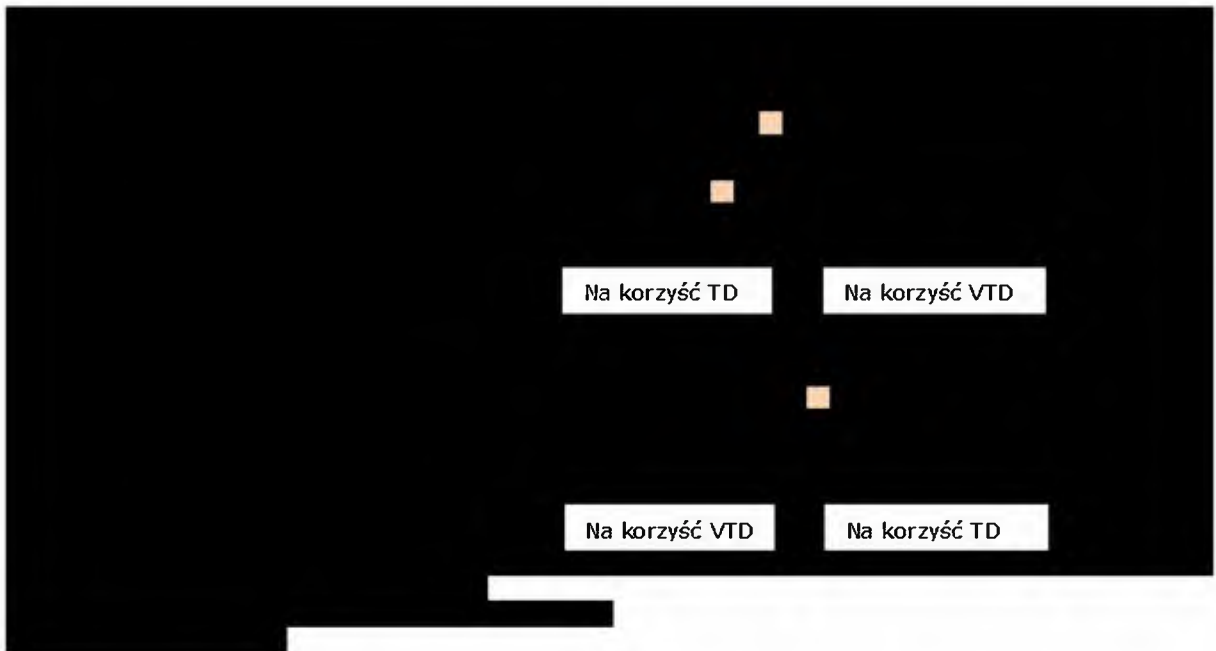
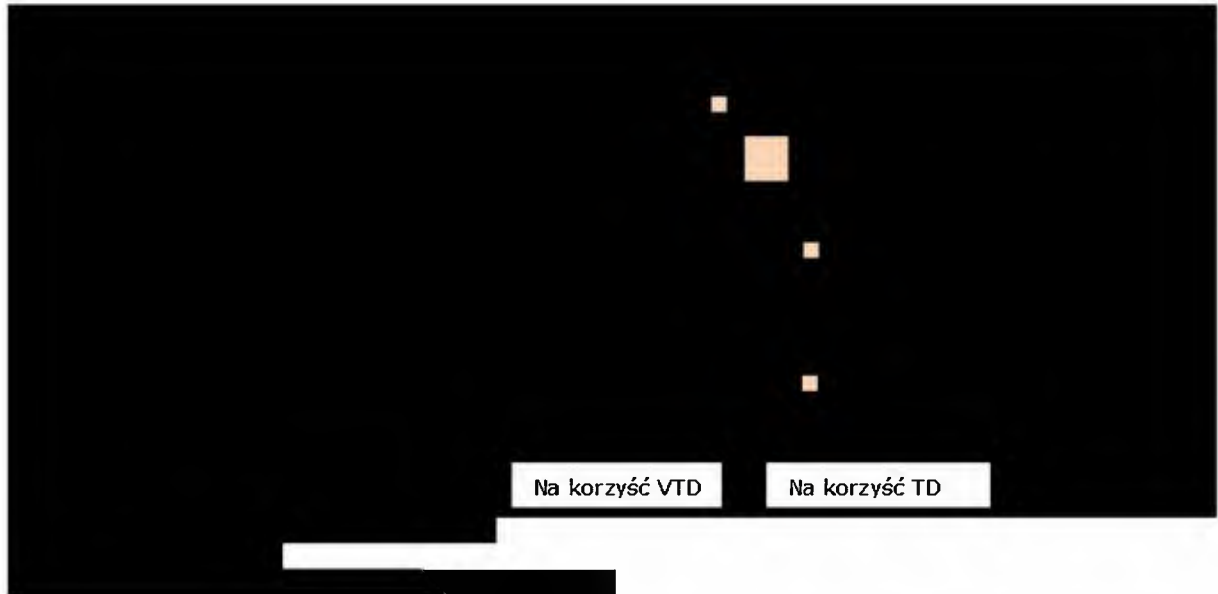


Table with redacted content (blacked out).

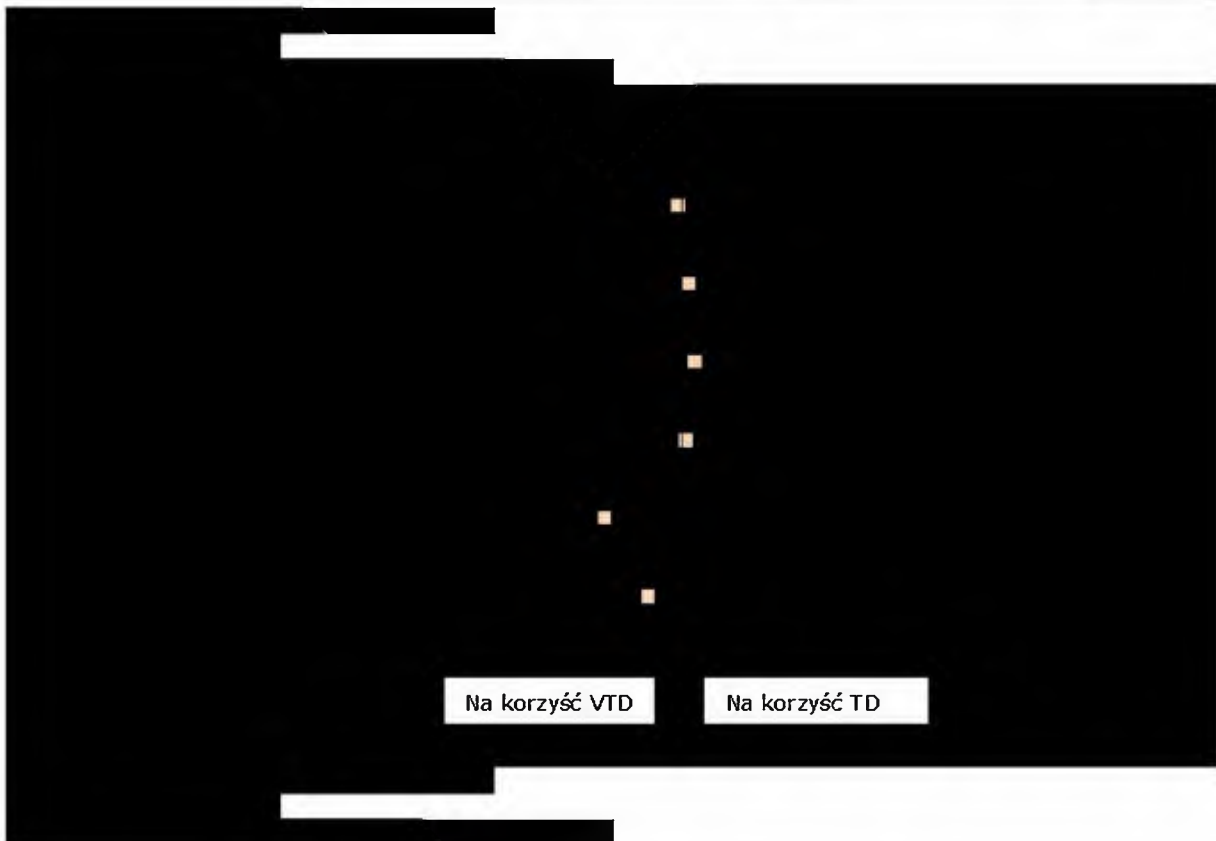
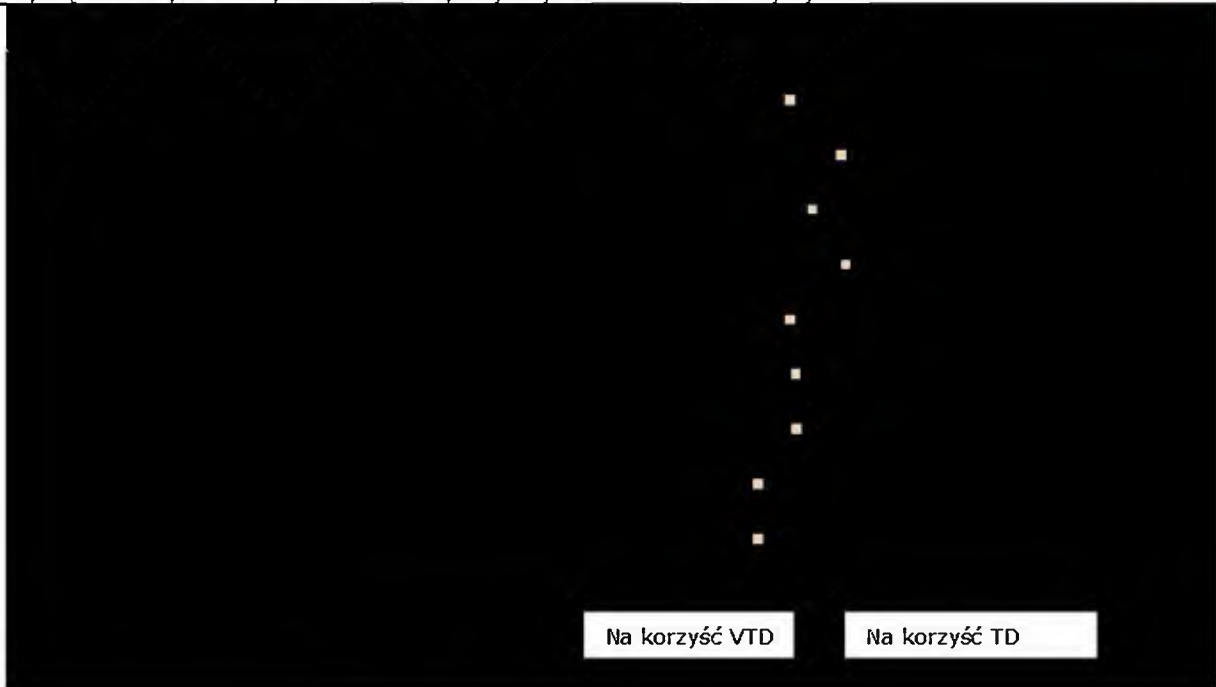
[Redacted text block]



[Redacted text block]

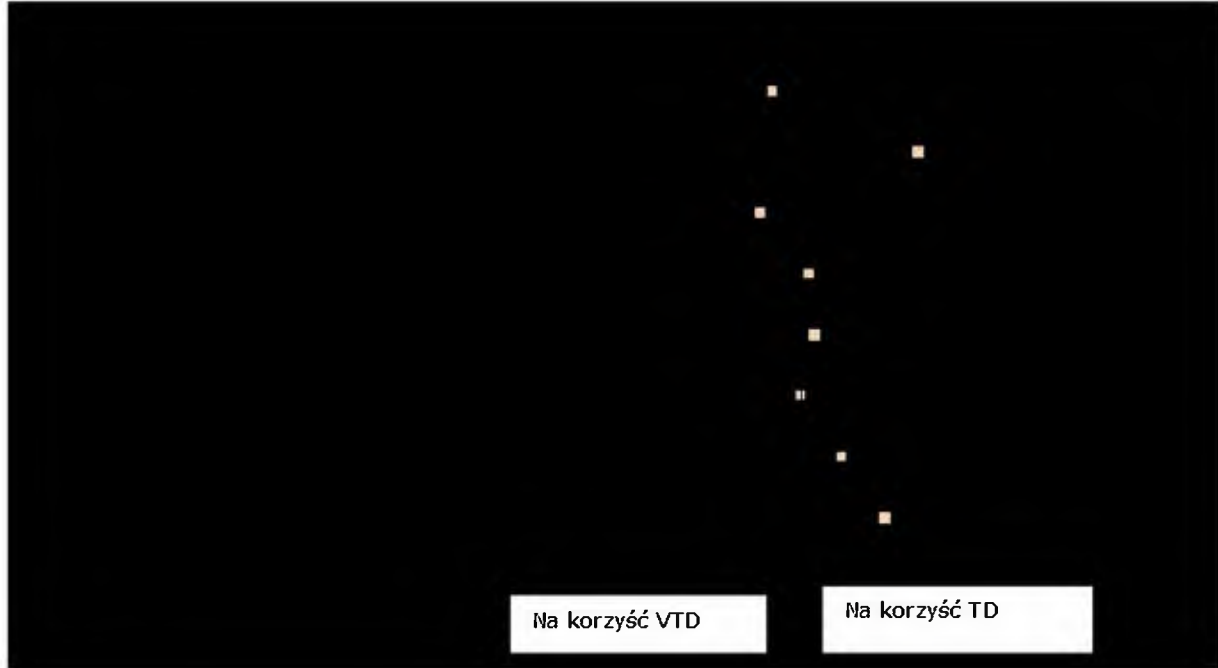


Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

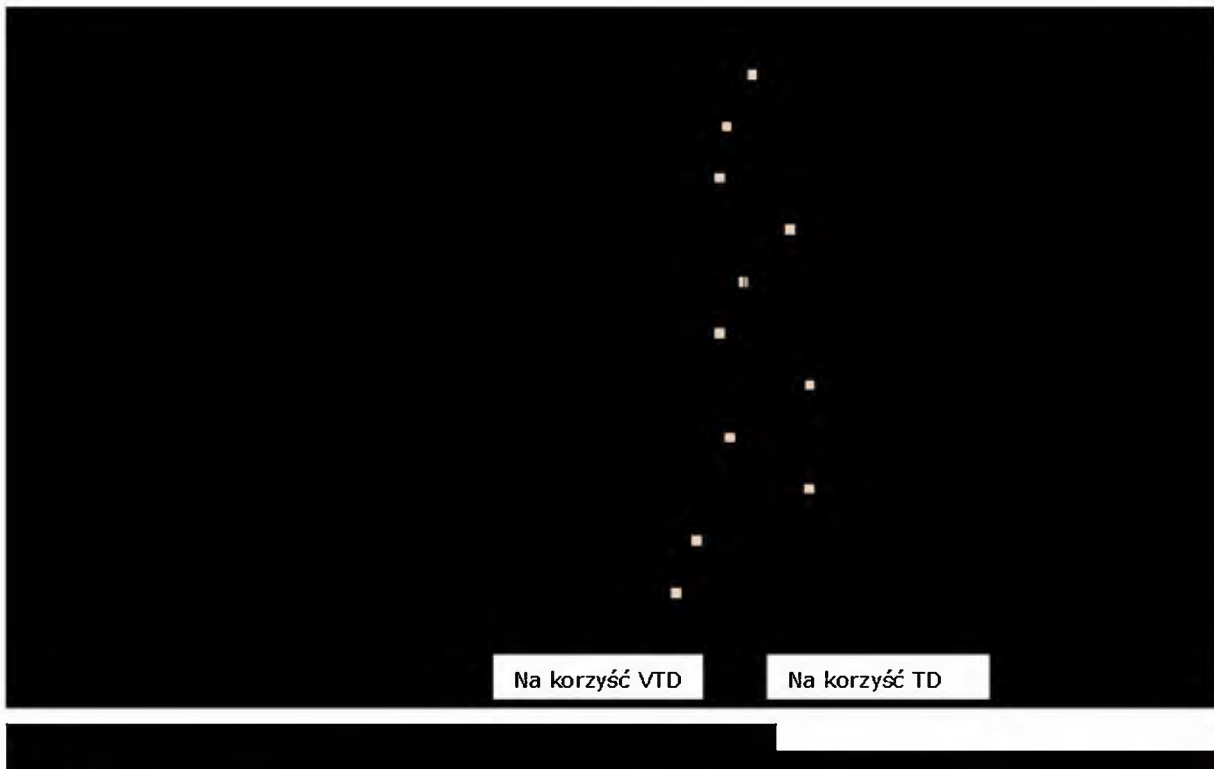
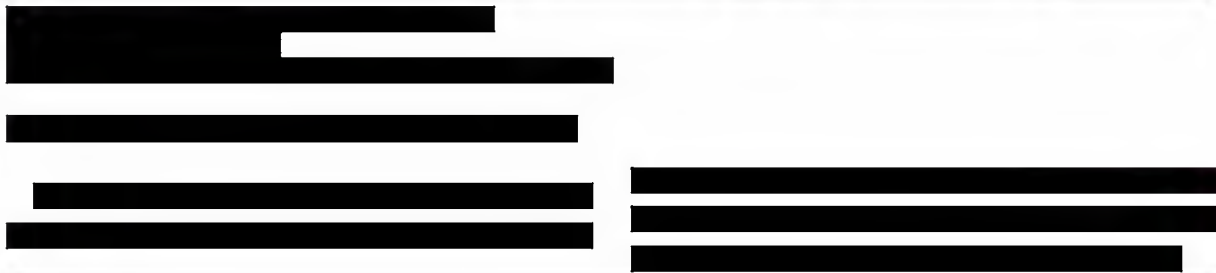
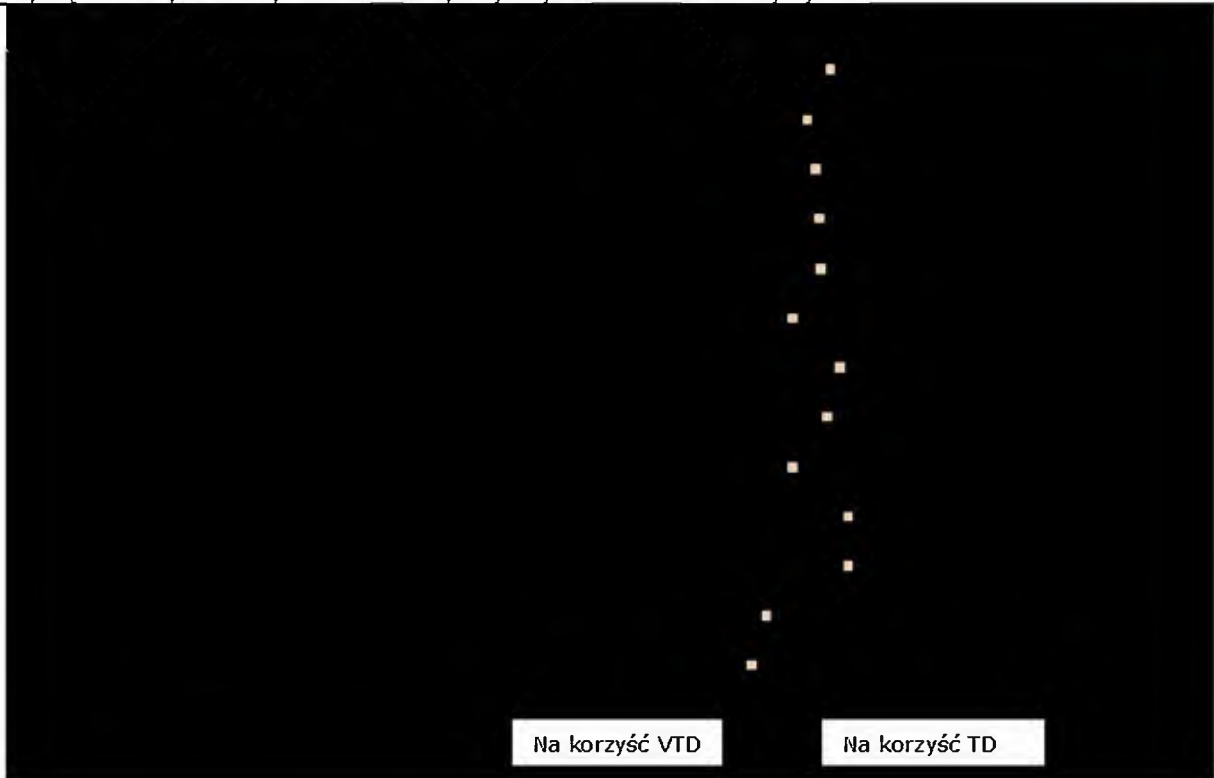


[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

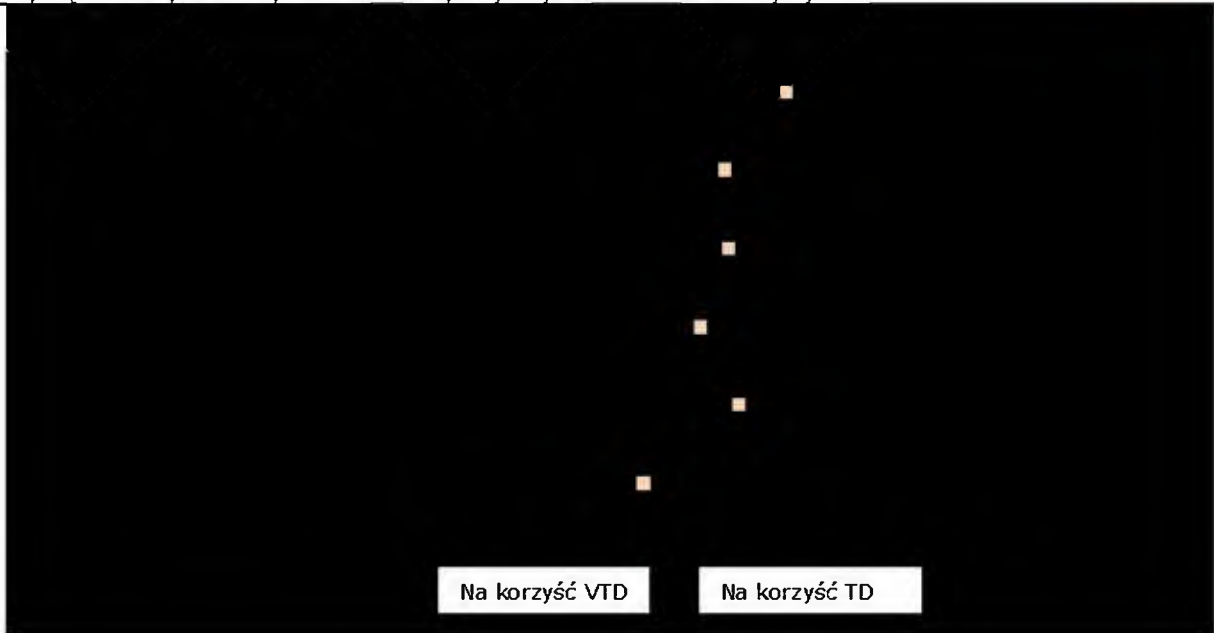


[Redacted text]

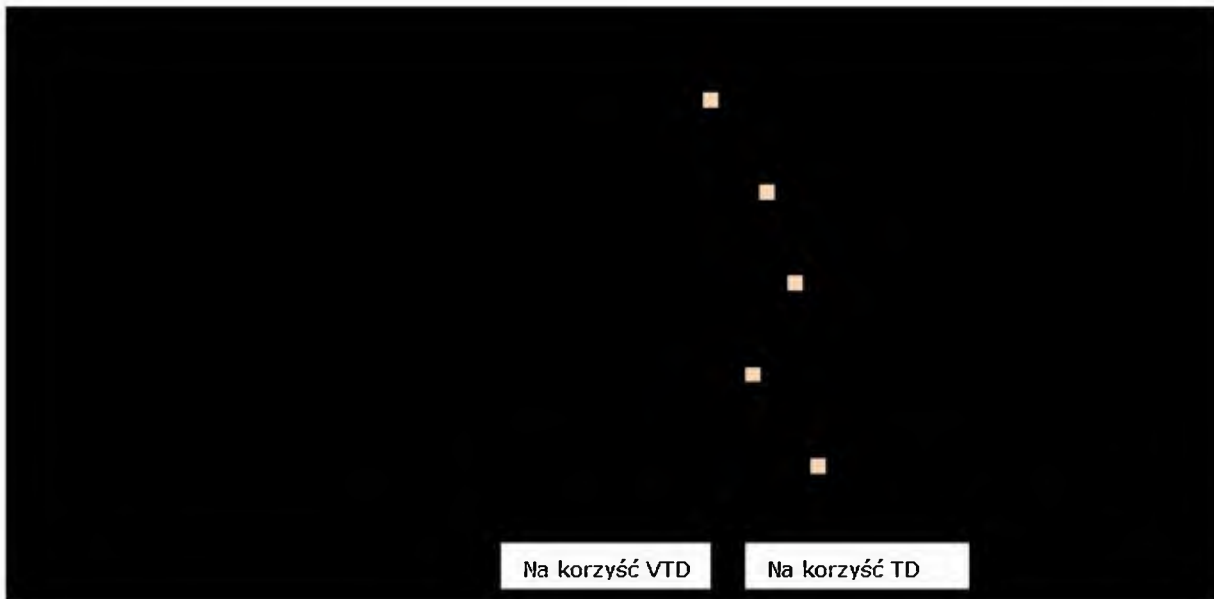
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



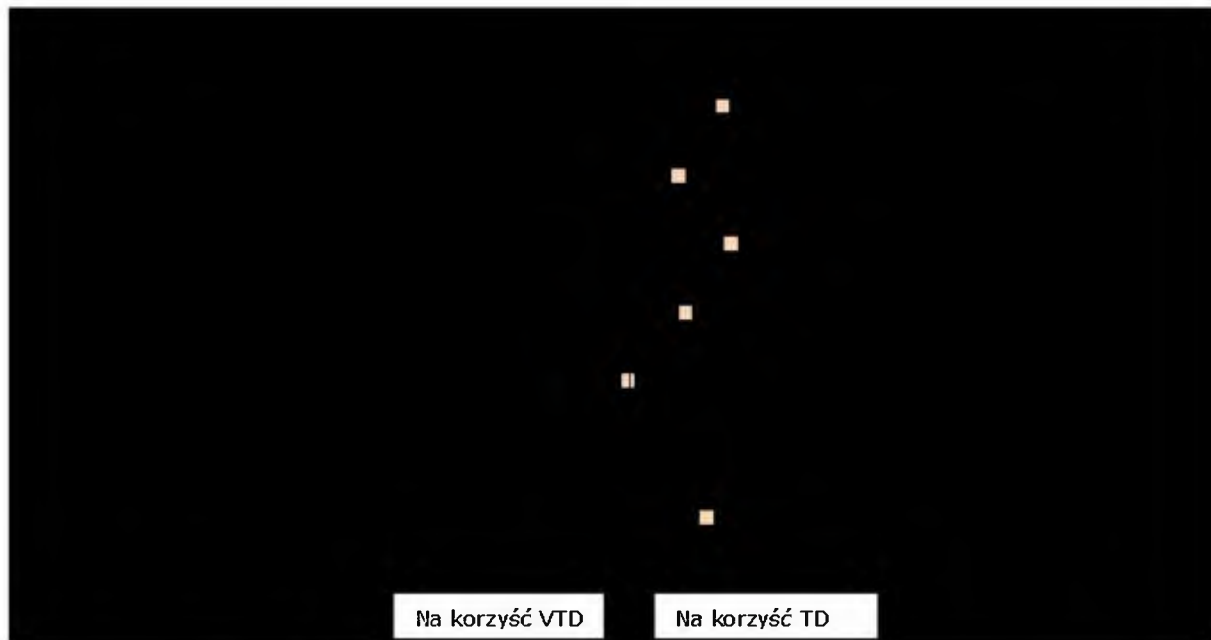
[Redacted text]



[Redacted text]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

<sup>22</sup> Jurczyszyn A., Skotnicki A.B., Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego. *Współczesna Onkologia* (2007) vol. 11; 4 (186-194).

<sup>23</sup> Attal M, Harousseau JL, Stoppa A, et al. The Intergroupe Francais du Myelome, A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7.

<sup>24</sup> Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875-83.

[Redacted text block]

*Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych*

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars covering the content of the page.]



## 14. OGRANICZENIA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>25</sup> Projekt Programu lekowego: LECZENIE SZPICZAKA PLAZMATYCZNOKOMÓRKOWEGO (PLAZMOCYTOWEGO) (ICD-10 C 90). Materiały udostępnione przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

<sup>26</sup> Produkt leczniczy Velcade® proszek o mocy 1 mg jest przeznaczony wyłącznie do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych. Produkt leczniczy Velcade® proszek o mocy 3,5 mg jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.

[Redacted text block]

<sup>27</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<sup>28</sup> HAS, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary\\_report\\_indirect\\_comparisons\\_methods\\_and\\_validity\\_january\\_2011\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report_indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>29</sup> Wprawdzie, w badaniu *Morgan 2012* (CTD vs. CVAD) podano informacje, że w ramach badania oceniano również jakość życia, która była raportowana osobno, jednak na chwilę obecną nie zidentyfikowano publikacji uwzględniających te dane.

<sup>30</sup> Badanie *Ludwig 2013* zostało wyłączone z analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi brak adekwatnej grupy kontrolnej

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

---

<sup>31</sup> Instytut Arcana, Koszty leczenia szpiczaka mnogiego w Polsce: opracowanie na podstawie 15 wywiadów z polskimi ekspertami klinicznymi, Kraków 2011. Praca niepublikowana

Schemat terapeutyczny	Odsetek pacjentów leczonych danym schematem			Udziały przyjęte w analizie*
	Badanie ankietowe (2011)*	Opinia eksperta medycznego (2013) dr n. med. K. Jamroziak	Opinia eksperta medycznego (2013) dr n. med. D. Dytfeld	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

*Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych*

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars covering the content of the page.]













Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

[REDACTED]



Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
■	██████████	██████████
■	████████████████████	██████████
■	██████████	██████████
■	██	█
■	██	█
■	██████████	██████████
■	██████████	██████████
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██	██████████
■	██	██████████
■	██████████	██████████
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██████████	██████████
■	██████████	█
■	██████████	█
■	██████████	█



Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████	████
█	██████	████
█	██████	████
█	██████	████
█	██████	████
█	██████	████
█	██████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████
█	██████████	████





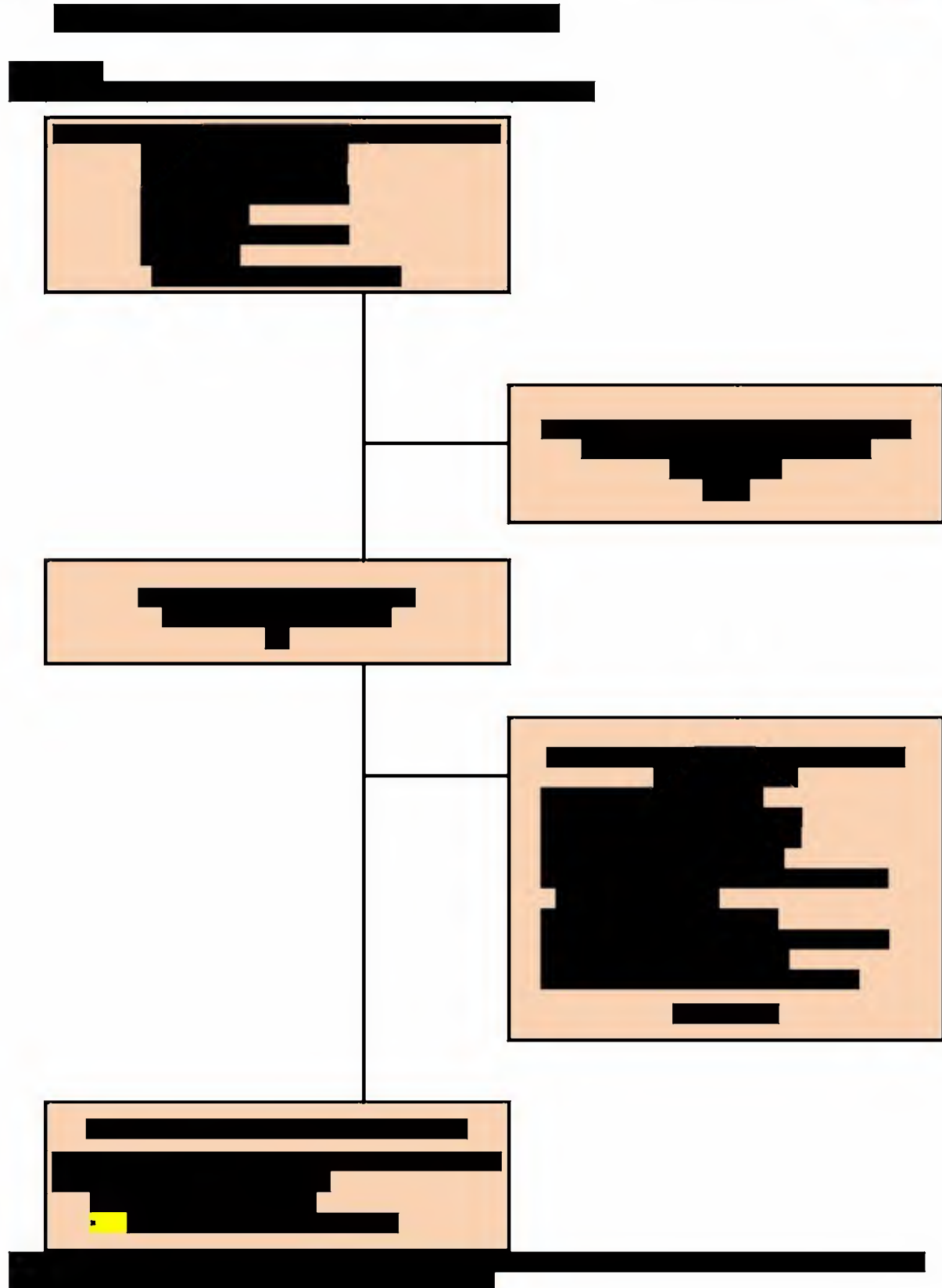




Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
■	██████████	██████
■	██	██████
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████	██████
■	██████	██████
■	██████	██████
■	██████	██████
■	██████████	■
■	██	██████
■	██████████	██████
■	████████████████████	██████
■	██████	■
■	██████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	██████
■	██████████	██████
■	████████████████████	██████
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■

Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■



[Redacted]

[Redacted]

Pytanie	Liczba punktów
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	5

[Redacted]

[Redacted]

Pytanie	Liczba punktów
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	3



Pytanie	Liczba punktów
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	3

Pytanie	Liczba punktów
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	3

Pytanie	Liczba punktów
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	3

Pytanie	Liczba punktów
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	1
[Redacted]	3

Pytanie	Liczba punktów
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	3

## 16.5. Formularze ekstrakcji danych

### Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	

## Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

**Uwagi dotyczące badania:**

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

**Publikacje:**



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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

## 16.6. Kwestionariusze zastosowanych w przeglądzie skal

### 16.6.1. Skala sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)

Skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (skala sprawności ECOG) pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową.

Tabela 153.  
Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	Bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku
5	Zgon

### 16.6.2. Kryteria odpowiedzi na leczenie zgodnie z zaleceniami RECIST

Skala odpowiedzi na leczenie RECIST wersja 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) jest przedstawiona w poniższej tabeli.

CR – odpowiedź całkowita – (ang. *complete response*) – ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych; zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej;

nie-CR/nie-PD – utrzymywanie się ognisk nowotworowych bez ewidentnej progresji;

PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) - zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów ognisk ocenianych w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach (bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić co najmniej 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych;

PR – odpowiedź częściowa – (ang. *partial response*) - zmniejszenie o minimum 30% sumy wymiarów ognisk, określane w stosunku do wartości wyjściowej;



SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*) - sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.

Tabela 154.

Kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*)<sup>32</sup>

Odpowiedź ogólna	Ogniska oceniane (target lesions)	Ogniska dodatkowe (non-target lesions)	Nowe ogniska
CR	CR	CR	nie
PR	CR	nie-CR/nie-PD	nie
PR	CR	nie oceniono	nie
PR	PR	nie-PD lub nie wszystkie oceniono	nie
SD	SD	nie-PD lub nie wszystkie oceniono	nie
PD	PD	dowolna odpowiedź	tak lub nie
PD	dowolna odpowiedź	PD	tak lub nie
PD	dowolna odpowiedź	dowolna odpowiedź	tak
brak możliwości oceny odpowiedzi	nie wszystkie oceniono	nie-PD	nie

## 16.7. Opis badania ankietowego

Na podstawie badania jakościowego „Leczenie szpiczaka mnogiego w Polsce” przeprowadzonego przez firmę Pentor, w którym udział wzięło 15 lekarzy o specjalizacji hematologia, pracujących na oddziałach lub w klinikach hematologicznych [„Instytut Arcana, Koszty leczenia szpiczaka mnogiego w Polsce: opracowanie na podstawie 15 wywiadów z polskimi ekspertami klinicznymi, Kraków 2011. Praca niepublikowana”].

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w leczeniu szpiczaka mnogiego w Polsce przeprowadzono 15 wywiadów z lekarzami o specjalizacji hematologia, pracujących na oddziałach lub w klinikach hematologicznych, odpowiedzialnych za inicjowanie terapii i prowadzenie leczenia pacjentów cierpiących na szpiczaka (badanie „Leczenie szpiczaka mnogiego w Polsce”, grudzień 2010 przeprowadzone przez firmę Pentor). Wywiady przeprowadzono ze specjalistami pracującymi w różnych ośrodkach, zajmującymi się leczeniem szpiczaka mnogiego co najmniej 5 lat i prowadzącymi pacjentów w chwili obecnej, co pozwoliło na zebranie szerokiego wachlarza opinii i doświadczeń. W badaniu wzięli udział lekarze z następujących ośrodków:

- 1) Lublin - Klinika Hematologii w PSK nr 1

<sup>32</sup> Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009/03.

- 2) **Wrocław** - Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych w Samodzielnym Publicznym Szpitalu nr 1
- 3) **Warszawa** - Szpital MSWiA
- 4) **Warszawa** - Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM
- 5) **Warszawa** - Wojskowy Instytut Medyczny – Klinika Hematologii
- 6) **Płock** - Wojewódzki Szpital Zespolony
- 7) **Kielce** - Świętokrzyskie Centrum Onkologii
- 8) **Łódź** - Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 9) **Poznań** - Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego
- 10) **Poznań** - Oddział Chorób Wewnętrznych i Hematologii Szpitala im. J. Strusia
- 11) **Gdańsk** - Akademickie Centrum Kliniczne, Klinika Hematologii
- 12) **Katowice** - Szpital Kliniczny Śląskiej Akademii Medycznej
- 13) **Kraków** - Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera
- 14) **Kraków** - Klinika Hematologii CMUJ
- 15) **Radom** - Wojewódzki Szpital Specjalistyczny

Poniżej zamieszczono charakterystykę wyżej wymienionych ośrodków, na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych.

**Tabela 155.**  
**Charakterystyka ośrodków według respondentów uczestniczących w ankiecie**

Ośrodek	Liczba pacjentów w ośrodku	Liczba pacjentów pod opieką respondenta	Średnia wieku pacjentów	Nowo zdiagnozowani pacjenci/miesiąc	Stadium choroby w którym: najczęściej pacjenci trafiają do danego ośrodka [wg. klasyfikacji Durie-Salmona]
Lublin - Klinika Hematologii w PSK nr 1	60	11	65	3 (na miesiąc w klinice)	II
Wrocław -Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych w Samodzielnym Publicznym Szpitalu nr 1	100	15	60-65	10 (na miesiąc w klinice) 3-4 (pod opiekę respondenta)	II/III
Warszawa - Szpital MSWiA	60	12-15	65	3-4 (na miesiąc w klinice)	II/III
Warszawa - Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM	50-60	10	65	2-3 (pod opiekę respondenta)	I
Warszawa - Wojskowy Instytut Medyczny – Klinika Hematologii	50	15	60-70	2-3 (pod opiekę respondenta)	I
Płock – Wojewódzki Szpital Zespolony	60	12	70	2-3 (pod opiekę)	II/III

Ośrodek	Liczba pacjentów w ośrodku	Liczba pacjentów pod opieką respondenta	Średnia wieku pacjentów	Nowo zdiagnozowani pacjenci/miesiąc respondenta)	Stadium choroby w którym: najczęściej pacjenci trafiają do danego ośrodka [wg. klasyfikacji Durie-Salmona]
Kielce – Świętokrzyskie Centrum Onkologii	60	20	70	15 (pod opiekę respondenta)	II/III
Łódź –Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	100	20	65-70	3-4 (pod opiekę respondenta)	II/III
Poznań – Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego	100-115	12	60-65	1-2 (pod opiekę respondenta)	II/III
Poznań-Oddział Chorób Wewnętrznych i Hematologii Szpitala im. J. Śrulsia	60	30	65	3-4 (pod opiekę respondenta)	II
Gdańsk – Akademickie Centrum Kliniczne, Klinika Hematologii	90	20	64	5 (na miesiąc w klinice)	I
Katowice – Szpital Kliniczny Śląskiej Akademii Medycznej	60	12	65	3-4 (pod opiekę respondenta)	II
Kraków- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera	80	15	65	4-5 (na miesiąc w klinice)	III
Kraków- Klinika Hematologii CMUJ	68	24	60	3-4 (pod opiekę respondenta)	I/II
Radom- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny	50	45	60	1 (pod opiekę respondenta)	II/III

Średnie wartości zużytych zasobów w warunkach polskich zostały oszacowane w oparciu o wyniki uzyskane dzięki badaniu jakościowemu (przedstawione w osobnych dokumentach lub przetworzone po obliczeniu średniej arytmetycznej na podstawie dostępnych danych cząstkowych).

Na podstawie odpowiedzi uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych określono:

- Podział pacjentów na grupy ze względu na stopień zaawansowania szpiczaka mnogiego według klasyfikacji Durie-Salmona,
- Podział pacjentów na grupy kwalifikujących bądź nie kwalifikujących się do wysokodawkowanej chemioterapii (HDT), połączonej z transplantacją autologicznych komórek macierzystych (auto-SCT),
- Częstość stosowania poszczególnych schematów leczenia, wraz z określeniem wielkości dawek chemioterapeutyków oraz przeciętnym czasem trwania terapii,
- Liczbę i rodzaj badań diagnostycznych i kontrolnych wykonywanych w czasie leczenia choroby,
- Najczęściej występujące działania niepożądane,
- Elementy leczenia podtrzymującego remisję,
- Elementy terapii paliatywnej,
- Ambulatoryjne wizyty specjalistyczne oraz dodatkowe procedury i substancje stosowane w leczeniu choroby.



## 17. PIŚMIENICTWO

### 17.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
3. Jarosz J, Wiśniewska N, Pieniążek I, Walczak J. Analiza problemu decyzyjnego dla bortezomibu (Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Instytut Arcana Sp. z o.o. 2013 r. Kraków. Praca niepublikowana.
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004; 328: 1490-1494.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
8. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? Psychol Methods. 2006 Jun; 11(2):193-206.
9. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-188.
10. Indirect evidence :indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 ([www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)).
11. Bucher HC i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons In meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50 (6).

### 17.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

1. Zeng Z, Lin J, Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of Hematology 2013; 92(7): 935-943
2. Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, Tosi P, Palumbo A, Cavo M, Tura S. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide,

- bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2012 Jun;91(6):875-88. doi: 10.1007/s00277-012-1445-y. Epub 2012 Apr 4.
- Messori A, Maratea D, Nozzoli C, Bosi A. The role of bortezomib, thalidomide and lenalidomide in the management of multiple myeloma: an overview of clinical and economic information. *Pharmacoeconomics.* 2011 Apr;29(4):269-85. doi: 10.2165/11585930-000000000-00000.
  - National Horizon Scanning Centre. Bortezomib (Velcade) for multiple myeloma within a transplant setting Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Review. 2011
  - Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, Gleason C, Boise LH, Lonial S. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: A meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer.* 2013 Sep 4. doi: 10.1002/cncr.28325. [Epub ahead of print].
  - Wang A, Duan Q, Liu X, Ding K, Han Y, Zhu W, Cai X, Wu J, Sun Z. (Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs. (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol.* 2012 Nov;91(11):1779-84.
  - Wang L, Ran X, Wang B, Sheng Z, Liu L. Novel agents-based regimens as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hematol Oncol.* 2012 Jun;30(2):57-61. doi: 10.1002/hon.1007. Epub 2011 Aug 2.

### 17.3. Badania włączone do analizy głównej

#### *IFM 2005-01 (dane opublikowane)*

- Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 20;28(30):4621-9.
- Moreau P, Attal M, Pégourié B, Planche L, Hulin C, Facon T, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial. *Blood* 2011;117:3041-4.

#### *IFM 2005-01 (dane nieopublikowane) - [data on file]:*

- VELCADE (bortezomib) Clinical Study Report IFM 2005-01. Clinical Study Report Open-Label, Multicentre, Randomised Phase 3 Study to Compare the Combination of VELCADE® and Dexamethasone With VAD-Type Chemotherapy in the Treatment of Patients up to the Age of 65 With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Protocol IFM 2005-01; Phase 3. Issue Date: 28 MARCH 2012 Prepared by: Janssen Research & Development, LLC Document No.: EDMS-ERI-23873735:1.0
- Response to the Swissmedic List of Questions Regarding VELCADE® Induction Treatment Prior to Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. JNJ-26866138 VELCADE (bortezomib). VELCADE as Induction Treatment Prior to Transplant Response to Swissmedic Questions Dated 2 April 2013. Date: 13 June 2013. Prepared by: Janssen Research & Development, LLC EDMS no. & version: EDMS-ERI-63602966:1.0



**Rosiñol 2012 (dane opublikowane)**

5. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1589-96.

**Rosiñol 2012 (dane nieopublikowane) - [data on file]:**

6. VELCADE (bortezomib) Clinical Study Report 26866138-MMY-3010. A Phase III National, Open Label, Multicenter, Randomized, Comparative Study of VBMCP-VBAD/VELCADE® versus Thalidomide/Dexamethasone versus VELCADE/Thalidomide/Dexamethasone as Induction Therapy, Followed by High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Transplantation and Subsequent Maintenance Treatment with Interferon Alpha-2b versus Thalidomide versus Thalidomide/VELCADE in Patients with Newly Diagnosed, Symptomatic Multiple Myeloma Aged 65 Years or Less. Issue Date: 10 January 2012. Prepared by: Janssen Research & Development, LLC. Document No.: EDMS-ERI-24443879:1.0

**Morgan 2012**

7. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica*. 2012 Mar;97(3):442-50.

#### **17.4. Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej (VTD vs TD)**

1. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010 Dec 18;376(9758):2075-85.
2. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, Crippa C, Boccadoro M, Perrone G, Falcone A, Nozzoli C, Zambello R, Masini L, Furlan A, Brioli A, Derudas D, Ballanti S, Dessanti ML, De Stefano V, Carella AM, Marcatti M, Nozza A, Ferrara F, Callea V, Califano C, Pezzi A, Baraldi A, Grasso M, Musto P, Palumbo A; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Italian Myeloma Network. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):9-19. doi: 10.1182/blood-2012-02-408898. Epub 2012 Apr 12.

#### **17.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

3. Velcade® - Charakterystyka Produktu Leczniczego [data ostatniej aktualizacji: 29-10-2013 r].
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 29-10-2013 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 29-10-2013 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 29-10-2013 r.]

8. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa: EMA/450341/2012 EMEA/H/C/000539 [
9. <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-prezesa/tymczasowe-rekomendacje-ema-dotyczace-niespeelnienia-wymagan-dobrej-praktyki-wytwarzania-gmp-w-miejscu-wytwarzania-ben-venue-laboratories>
10. [http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/Velcade\\_istotne%20informacje%20na%20temat%20bezpieczenstwa.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/Velcade_istotne%20informacje%20na%20temat%20bezpieczenstwa.pdf)
11. VELCADE® (bortezomib) for Injection For subcutaneous or intravenous use: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/021602s031s032lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021602s031s032lbl.pdf)
12. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm123444.htm>
13. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, Camacho E, Irwin D, Lutzky J, McKinley M, Gabayan E, Mazumder A, Schenkein D, Crowley J. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005 Jun;129(6):776-83.
14. Jagannath S, Durie BG, Wolf JL, Camacho ES, Irwin D, Lutzky J, McKinley M, Potts P, Gabayan AE, Mazumder A, Crowley J, Vescio R. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2009 Sep;146(6):619-26. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07803.x. Epub 2009 Jul 20.
15. Corso A, Barbarano L, Mangiacavalli S, Spriano M, Alessandrino EP, Cafro AM, Pascutto C, Varettoni M, Bernasconi P, Grillo G, Carella AM, Montalbetti L, Lazzarino M, Morra E. Bortezomib plus dexamethasone can improve stem cell collection and overcome the need for additional chemotherapy before autologous transplant in patients with myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2010 Feb;51(2):236-42. doi: 10.3109/10428190903452826 (Early Online: 2009).
16. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, Doyen C, Garderet L, Randriamalala E, Araujo C, Lepeu G, Marit G, Caillot D, Escoffre M, Lioure B, Benboubker L, Pégourié B, Kolb B, Stoppa AM, Fuzibet JG, Decaux O, Dib M, Berthou C, Chaletex C, Sebban C, Traullé C, Fontan J, Wetterwald M, Lenain P, Mathiot C, Harousseau JL. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011 Nov 24;118(22):5752-8; quiz 5982. doi: 10.1182/blood-2011-05-355081. Epub 2011 Aug 17.
17. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Fuzibet JG, Renaud M, Moreau P, Avet-Loiseau H. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica.* 2006 Nov;91(11):1498-505. Epub 2006 Oct 17.
18. Li J, Zhou DB, Jiao L, Duan MH, Zhang W, Zhao YQ, Shen T. Bortezomib and dexamethasone therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma complicated by renal impairment. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009 Oct;9(5):394-8. doi: 10.3816/CLM.2009.n.077.
19. Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV, Sureda A, García-Sánchez P, Gutiérrez N, Alegre A, Lahuerta JJ, de la Rubia J, Herrero C, Liu X, Van de Velde H, San Miguel J, Bladé J. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in

- younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4452-8. Epub 2007 Sep 4.
20. Wang M, Giralt S, Delasalle K, Handy B, Alexanian R. Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Hematology*. 2007 Jun;12(3):235-9.
21. Kaufman JL, Nooka A, Vrana M, Gleason C, Heffner LT, Lonial S. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study. *Cancer*. 2010 Jul 1;116(13):3143-51. doi: 10.1002/cncr.25143
22. Yang G, Chen W, Wu Y. Bortezomib, dexamethasone plus thalidomide for treatment of newly diagnosed multiple myeloma patients with or without renal impairment. *Chin J Cancer Res*. 2013 Apr;25(2):155-60. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.03.07.
23. Ludwig H, Viterbo L, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, Hajek R, Dmoszynska A, Paiva B, Vidriales MB, Esteves G, Stoppa AM, Robinson D Jr, Ricci D, Cakana A, Enny C, Feng H, van de Velde H, Harousseau JL. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):247-55. doi: 10.1200/JCO.2011.39.5137. Epub 2012 Oct 22 (publikacja + protokół dołączony do publikacji).
24. Chen RA, Tu Y, Cao Y, Liu L, Liang Y. Bortezomib-dexamethasone or vincristine-doxorubicin-dexamethasone as induction therapy followed by thalidomide as maintenance therapy in untreated multiple myeloma patients. *J Int Med Res* 2011;39(5):1975-84.

## 17.6. Ograniczenia i dyskusja

1. Joanna Jarosz, Natalia Wiśniewska, Izabela Pieniążek, Jacek Walczak. Analiza problemu decyzyjnego dla bortezomibu (Velcade®) stosowanego w schematach VD oraz VTD w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotasyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Instytut Arcana Sp. z o.o. 2013 r. Kraków. Praca niepublikowana.
2. Velcade® - Charakterystyka Produktu Leczniczego [data ostatniej aktualizacji: 29-10-2013 r].
3. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orłowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487. Epub 2011 Feb 3.
4. Dmoszyńska A (PGSz 2012) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego na rok 2012. *Acta Haematologica Polonica* 43 (1): 7-47.
5. Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Usnarska-Zubkiewicz L i wsp. (PGSz 2013) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2013, *Acta Haematologica Polonica*, 44 (2013); 3-47.
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny



zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

8. Dmoszyńska A. (PGSz 2010) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego w roku 2010, Jurczyszyn A, Skotnicki Aleksander B. SZPICZAK MNOGI kompleksowa diagnostyka i terapia. Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2010, str. 173- 181. [http://szpiczak.org/lang/hematologia/ksiazki/pdf/szpiczak\\_mnogi\\_t1\\_new.pdf](http://szpiczak.org/lang/hematologia/ksiazki/pdf/szpiczak_mnogi_t1_new.pdf)
9. Ludwig H, Viterbo L, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, Hajek R, Dmoszynska A, Paiva B, Vidriales MB, Esteves G, Stoppa AM, Robinson D Jr, Ricci D, Cakana A, Enny C, Feng H, van de Velde H, Harousseau JL. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):247-55. doi: 10.1200/JCO.2011.39.5137. Epub 2012 Oct 22. (publikacja + protokół dołączony do publikacji).

## 17.7. Badania wyłączone z analizy głównej

### Opracowania wtórne (wytyczne, poglądowe)

1. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, Moreau P, Guerin-Charbonnel C, Caillot D, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010;28(30):4630-4.
2. Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, et al. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2012 Jun;91(6):875-88.
3. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Blade J, et al. International myeloma working group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011;117 (23):6063-73.
4. Hayashi T, Hideshima T, Anderson KC. Novel therapies for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;120(1):10-7.
5. Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009 Aug;9(4):278-88.
6. Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist* 2012;17(5):592-606.
7. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1898-906.
8. Morabito F, Gentile M, Mazzone C, Bringhen S, Vigna E, Lucia E, et al. Therapeutic approaches for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel drugs. *Eur J Haematol* 2010 Sep;85(3):181-91.
9. Nair B, Van Rhee F, Shaughnessy J, Anaissie E, Szymonifka J, Hoering A, Alsayed Y, Waheed S, Crowley J, Barlogie B: Superior results of total therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance. *Blood* 2010, 115:4168-4173.
10. Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, Hielscher T, Seckinger A, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the international staging system classification

allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95(7):1150-7.

11. Paiva B, Gutierrez NC, Rosinol L, Vidriales MB, Montalban MA, Martinez-Lopez J, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2012;119(3):687-91.
12. Usmani SZ, Sexton R, Hoering A, Heuck CJ, Nair B, Waheed S, et al. Second malignancies in total therapy 2 and 3 for newly diagnosed multiple myeloma: Influence of thalidomide and lenalidomide during maintenance. *Blood* 2012;120(8):1597-600.
13. Waller JM, Moretto JC, Knopf KB. Multiple significant bortezomib-related toxicities in one patient: case report and literature review. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009 Jun;9(3):E1-E4.
14. Waheed S, Shaughnessy JD, Van Rhee F, Alsayed Y, Nair B, Anaissie E, et al. International staging system and metaphase cytogenetic abnormalities in the era of gene expression profiling data in multiple myeloma treated with total therapy 2 and 3 protocols. *Cancer* 2011;117(5):1001-9.

#### Przeglądy systematyczne

1. Zeng Z, Lin J, Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Hematology* 2013; 92(7): 935-943
2. Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, Tosi P, Palumbo A, Cavo M, Tura S. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2012 Jun;91(6):875-88. doi: 10.1007/s00277-012-1445-y. Epub 2012 Apr 4.
3. Messori A, Maratea D, Nozzoli C, Bosi A. The role of bortezomib, thalidomide and lenalidomide in the management of multiple myeloma: an overview of clinical and economic information. *Pharmacoeconomics.* 2011 Apr;29(4):269-85. doi: 10.2165/11585930-000000000-00000.
4. National Horizon Scanning Centre. Bortezomib (Velcade) for multiple myeloma within a transplant setting Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Review. 2011
5. Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, Gleason C, Boise LH, Lonial S. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: A meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer.* 2013 Sep 4. doi: 10.1002/cncr.28325. [Epub ahead of print].
6. Wang A, Duan Q, Liu X, Ding K, Han Y, Zhu W, Cai X, Wu J, Sun Z. (Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs. (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol.* 2012 Nov;91(11):1779-84.
7. Wang L, Ran X, Wang B, Sheng Z, Liu L. Novel agents-based regimens as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hematol Oncol.* 2012 Jun;30(2):57-61. doi: 10.1002/hon.1007. Epub 2011 Aug 2.
8. Piro E, Molica S. A systematic review on the use of bortezomib in multiple myeloma patients with renal impairment: what is the published evidence? *Acta Haematol.* 2011;126(3):163-8. doi: 10.1159/000328417. Epub 2011 Jul 21.
9. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, Richardson PG, Anderson KC, Soiffer RJ, Alyea EP 3rd. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 Feb;13(2):183-96.



10. Kumar A, Galeb S, Djulbegovic B. Treatment of patients with multiple myeloma: an overview of systematic reviews. *Acta Haematol* 2011;125(1-2):8-22.
11. Naumann-Winter F, Greb A, Borchmann P, Bohlius J, Engert A, Schnell R. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD004626. doi: 10.1002/14651858.CD004626.pub3.
12. Kvam AK, Fayers P, Hjermstad M, Gulbrandsen N, Wisloff F. Health-related quality of life assessment in randomised controlled trials in multiple myeloma: A critical review of methodology and impact on treatment recommendations. *Eur J Haematol* 2009;83(4):279-89.
13. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg A: 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. *Health Technol. Assess.* 2011, 15(41):1-204.

#### **Nieadekwatna interwencja**

1. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010 Dec 18;376(9758):2075-85.
2. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, Crippa C, Boccadoro M, Perrone G, Falcone A, Nozzoli C, Zambello R, Masini L, Furlan A, Brioli A, Derudas D, Ballanti S, Dessanti ML, De Stefano V, Carella AM, Marcatti M, Nozza A, Ferrara F, Callea V, Califano C, Pezzi A, Baraldi A, Grasso M, Musto P, Palumbo A; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Italian Myeloma Network. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):9-19. doi: 10.1182/blood-2012-02-408898. Epub 2012 Apr 12.
3. Dytfield D, Griffith KA, Friedman J, Lebovic D, Harvey C, Kaminski MS, Jakubowiak AJ. Superior overall survival of patients with myeloma achieving very good partial response or better to initial treatment with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone, predicted after two cycles by a free light chain- and M-protein-based model: extended follow-up of a phase II trial. *Leuk Lymphoma*. 2011 Jul;52(7):1271-80. doi: 10.3109/10428194.2011.567316.
4. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946-55.
5. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, Bertsch U, Hielscher T, van der Holt B, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012 Jan 26;119(4):940-8.
6. Broyl A, Corthals SL, Jongen JL, van der Holt B, Kuiper R, de KY, et al. Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Lancet Oncol* 2010 Nov;11(11):1057-65.
7. Chim CS: Updated survivals and prognostic factor analysis in myeloma treated by a staged approach use of bortezomib/thalidomide/dexamethasone in transplant eligible patients. *J. Transl. Med.* 2010, 8:124.

8. Chim CS, Lie AK, Chan EY, Liu HS, Lau CW, Yip SF, Sim J, Wan TS, Ma ES, Liang R, Tse E, Kwong YL: Treatment outcome and prognostic factor analysis in transplant-eligible Chinese myeloma patients receiving bortezomib-based induction regimens including the staged approach, PAD or VTD. *J.Hematol.Oncol.* 2012, 5:28.
9. Kropff M, Liebisch P, Knop S, Weisel K, Wand H, Gann CN, Berdel WE, Einsele H: DSMM XI study: dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. *Ann.Hematol.* 2009, 88:1125-1130.

#### **Nieadekwatna populacja**

1. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, Masszi T, Fontan J, Michallet M, Gratwohl A, Milone G, Doyen C, Pegourie B, Hajek R, Casassus P, Kolb B, Chateaux C, Hertenstein B, Onida F, Ludwig H, Ketterer M, Koenecke C, van Os M, Mohty M, Cakana A, Gorin NC, de Witte T, Harousseau JL, Morris C, Gahrton G. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 10;30(20):2475-82. doi: 10.1200/JCO.2011.37.4918. Epub 2012 May 14.

#### **Nieadekwatna grupa kontrolna lub brak grupy kontrolnej**

1. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, Doyen C, Garderet L, Randriamalala E, Araujo C, Lepeu G, Marit G, Caillot D, Escoffre M, Lioure B, Benboubker L, Pégourié B, Kolb B, Stoppa AM, Fuzibet JG, Decaux O, Dib M, Berthou C, Chateaux C, Sebban C, Traullé C, Fontan J, Wetterwald M, Lenain P, Mathiot C, Harousseau JL. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011 Nov 24;118(22):5752-8; quiz 5982. doi: 10.1182/blood-2011-05-355081. Epub 2011 Aug 17.
2. Ludwig H, Viterbo L, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, Hajek R, Dmoszynska A, Paiva B, Vidriales MB, Esteves G, Stoppa AM, Robinson D Jr, Ricci D, Cakana A, Enny C, Feng H, van de Velde H, Harousseau JL. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 10;31(2):247-55. doi: 10.1200/JCO.2011.39.5137. Epub 2012 Oct 22.
3. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, Cavallo F, Drandi D, Santo L, Crippa C, De RL, Pregno P, Grasso M, Liberati AM, Caravita T, Pisani F, Guglielmelli T, Callea V, Musto P, Cangialosi C, Passera R, Boccadoro M, Palumbo A: Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J.Clin.Oncol.* 2010, 28:2077-2084.

#### **Badania obserwacyjne (analizy retrospektywne, brak RCT, bez grupy kontrolnej, kohortowe)**

1. Kaufman JL, Nooka A, Vrana M, Gleason C, Hefner LT, Lonial S. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study. *Cancer.* 2010 Jul 1;116(13):3143-51. doi: 10.1002/cncr.25143
2. Corso A, Barbarano L, Mangiacavalli S, Spriano M, Alessandrino EP, Cafro AM, Pascutto C, Varettoni M, Bernasconi P, Grillo G, Carella AM, Montalbetti L, Lazzarino M, Morra E. Bortezomib plus dexamethasone can improve stem cell collection and overcome the need for additional chemotherapy before autologous transplant in patients with myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2010 Feb;51(2):236-42. doi: 10.3109/10428190903452826 (Early Online: 2009).

3. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, Camacho E, Irwin D, Lutzky J, McKinley M, Gabayan E, Mazumder A, Schenkein D, Crowley J. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2005 Jun;129(6):776-83.
4. Jagannath S, Durie BG, Wolf JL, Camacho ES, Irwin D, Lutzky J, McKinley M, Potts P, Gabayan AE, Mazumder A, Crowley J, Vescio R. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2009 Sep;146(6):619-26. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07803.x. Epub 2009 Jul 20.
5. Li J, Zhou DB, Jiao L, Duan MH, Zhang W, Zhao YQ, Shen T. Bortezomib and dexamethasone therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma complicated by renal impairment. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009 Oct;9(5):394-8. doi: 10.3816/CLM.2009.n.077.
6. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Fuzibet JG, Renaud M, Moreau P, Avet-Loiseau H. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica*. 2006 Nov;91(11):1498-505. Epub 2006 Oct 17.
7. Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV, Sureda A, García-Sánchez P, Gutiérrez N, Alegre A, Lahuerta JJ, de la Rubia J, Herrero C, Liu X, Van de Velde H, San Miguel J, Bladé J. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4452-8. Epub 2007 Sep 4.
8. Wang M, Giralt S, Delasalle K, Handy B, Alexanian R. Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Hematology*. 2007 Jun;12(3):235-9.
9. Chen RA, Tu Y, Cao Y, Liu L, Liang Y. Bortezomib-dexamethasone or vincristine-doxorubicin-dexamethasone as induction therapy followed by thalidomide as maintenance therapy in untreated multiple myeloma patients. *J Int Med Res* 2011;39(5):1975-84.
10. Yang G, Chen W, Wu Y. Bortezomib, dexamethasone plus thalidomide for treatment of newly diagnosed multiple myeloma patients with or without renal impairment. *Chin J Cancer Res*. 2013 Apr;25(2):155-60. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.03.07.
11. Guo H, Zhou X, Jiang Y, Yang G, Sun C, Zhuang Y, et al. Bortezomib plus intermediate-dose dexamethasone and thalidomide in elderly untreated patients with multiple myeloma: a Chinese experience. *Am J Hematol* 2010 Jul;85(7):499-501.
12. Horowitz N, Oren I, Lavi N, Zuckerman T, Benyamini N, Kra-Oz Z, et al. New rising infection: Human herpesvirus 6 is frequent in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation after induction therapy with bortezomib. *Bone Marrow Res* 2012.
13. Buda G, Orciuolo E, Carulli G, Galimberti S, Ghio F, Cervetti G, et al. Bortezomib with Thalidomide plus Dexamethasone Compared with Thalidomide plus Doxorubicin and Dexamethasone as Induction Therapy in Previously Untreated Multiple Myeloma Patients. *Acta Haematol* 2012;129(1):35-9.
14. Libourel EJ, Sonneveld P, van der Holt B, de Maat MP, Leebeek FW. High incidence of arterial thrombosis in young patients treated for multiple myeloma: results of a prospective cohort study. *Blood* 2010 Jul 8;116(1):22-6.
15. Kim HJ, Yoon SS, Lee DS, Sohn SK, Eom HS, Lee JL, et al. Sequential vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) followed by bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTD) as induction, followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplant and consolidation therapy with bortezomib for newly diagnosed multiple myeloma: results of a phase II trial. *Ann Hematol* 2012 Feb;91(2):249-56.
16. Eom HS, Min CK, Cho BS, Lee S, Lee JW, Min WS, et al. Retrospective comparison of bortezomib-containing regimens with vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol* 2009 Jul;39(7):449-55.



17. Zheng D, Li J, Huang BH, Liu JR, Zou WY, Su C: Sequential treatment with bortezomib plus dexamethasone followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Chin Med.J.(Engl.)* 2012, 125:4454-4459.
18. Cernelc P, Kodre V: Effectiveness of first line treatment with bortezomib prior to autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Zdravniški Vestn.* 2012, 81:304-311.
19. Van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, Nair B, Waheed S, Alsayed Y, Petty N, Shaughnessy J, Hoering A, Crowley J, Barlogie B: Total Therapy 3 for multiple myeloma: Prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood* 2010, 116:1220-1227.

#### **Abstrakty, postery, listy/komentarze**

1. Aggarwal S, Bhalla A, Khatri SL, Anand Simar S, Bhargava M, Saran R: Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: A study from india. *Blood* 2011, 118 (Abstract No. 4584).
2. Bekadja MA, Osmani S, Talhi S, Brahimi M, Bekadja S, Entasoltan B, Yafour N, Arabi A, Bouhass R: High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Experience from a developing country. *Bone Marrow Transplant.* 2012, 47:S329-S330
3. Eder S, Lamm W, Gruber M, Schauer B, Ackermann J, Gisslinger H, Drach J: Induction therapy with novel agents improves relapse-free survival after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2011, 118 (Abstract No. 4494).
4. Fenk R, Neubauer F, Bruns I, Saure C, Schroeder T, Germing U, Gattermann N, Haas R, Kobbe G: Secondary primary malignancies in patients with multiple myeloma treated with high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation. *Blood* 2011, 118 (Abstract No. 4087).
5. Mauermann M, Dispenzieri A, Staff N: The clinical spectrum of bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Neurology* 2012, 78 (P06.140)
6. Silvennoinen R, Kairisto V, Pelliniemi TT, Putkonen M, Anttila P, Saily M, et al. Assessment of molecular remission rate after bortezomib plus dexamethasone induction treatment and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2013, 160, 555-567

#### Abstrakty do przeglądów systematycznych

7. Emily Christine Case, Shenhong Wu, John F. Gerecitano, Mario E. Lacouture; Risk of skin rash with the proteasome inhibitor bortezomib: A systematic review and meta-analysis. *Blood (ASH Abstracts)* 2011 118: abstract 5120.
8. Emily Christine Case, Shenhong Wu, John F. Gerecitano, Mario E. Lacouture; Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York, NY; Stony Brook University Medical Center. Risk of skin rash with the proteasome inhibitor bortezomib: Updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 9092) <http://meetinglibrary.asco.org/content/96061-114>
9. Green C, Bryant J, Takeda A, Cooper K, Clegg A, Smith A, Stephens M: Bortezomib for the treatment of multiple myeloma patients. *Health Technol.Assess.* 2009, 13 Suppl 1:29-33.

#### Abstrakty do badania Cavo 2010

10. Brioli A, Perrone G, Volpe S, Pasini S, Mele A, Rossini F, Liberati AM, De Rosa L, Avvisati G, Amadori S, Gozzetti A, Capaldi A, Mele G, Farina G, Zamagni E, Vigna E, Capalbo S, Magni M, Nunziata GR, Crugnola M, Fregoni V, Leopardi G, Attolico I, Moscetti A, Podda L, Pregno P, Baccarani M, Cavo M:

Autologous Peripheral Blood Stem-Cell (PBSC) collection is not impaired by Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (BTD) induction therapy in newly diagnosed Multiple Myeloma (MM). *Blood* 2011, 118 (Abstract No. 317).

11. Tacchetti P, Terragna C, Catania G, Marcatti M, Nozza A, Ferrara F, Nobile F, Califano C, Baraldi A, Gallamini A, Musto P, Tosi P, Galienucci P, Pezzi A, Lanza F, Ceccolini M, Ballerini F, Catalano L, Cangialosi C, Lazzaro A, Paladini G, Mozzana R, Zannetti BA, Pinotti G, Elice F, Baccarani M, Boccadoro M, Cavaletti G, Cavo M: Bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy (PN) in multiple myeloma (MM): Clinical and molecular analysis of 474 patients treated with thalidomide-dexamethasone (TD) or bortezomib-TD (VTD). *Blood* 2011, 118.

Abstrakty/komentarze do badania IFM 2005-01

12. Kortum M, Einsele H. Results of the first bortezomib-based induction therapy in the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(10):1661-3 (**komentarz do badania**)
13. Harousseau JL, Marit G, Caillot D, Casassus P, Facon T, Mohty M, Maloisel F, Maisonneuve H, Chateix C, Benboubker L, Esseltine DL, Attal M: VELCADE/dexamethasone (Vel/Dex) versus vad as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): an interim analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase III trial [Abstract No. 56]. *Blood* 2006, 108:2
14. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, Marit G, Caillot D, Mohty M, Hullin C, Facon T, Webb I, Moreau P: VELCADE/dexamethasone (vel/d) versus vad as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated results of the IFM 2005/01 trial [Abstract No. 450]. *Blood* 2007, 110:139a.
15. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, Marit G, Caillot D, Hullin C, Facon T, Webb I, Avet-Loiseau H, Moreau P: Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): Updated data from IFM 2005/01 trial. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8505)
16. Moreau P, Hulin C, Marit G, Caillot D, Facon T, Lenain P, Berthou C, Pegourie B, Stoppa AM, Casassus P, Michallet M, Benboubker L, Maisonneuve H, Doyen C, Leyvraz S, Mathiot C, Avet-Loiseau H, Attal M, Harousseau JL: Stem cell collection in patients with de novo multiple myeloma treated with the combination of bortezomib and dexamethasone before autologous stem cell transplantation according to IFM 2005-01 trial. *Leukemia* 2010, 24:1233-1235 (**letters to the editor**)



Abstrakty/postery do badania Rosiñol 2012

17. Laura Rosiñol, M Teresa Cibeira, Joaquín Martínez, M Victoria Mateos, M José Terol, Javier de la Rubia, Luis Palomera, Felipe de Arriba, Albert Oriol, Adrián Alegre, Joan Besalduch, Raquel de Paz, José García- Laraña, Joaquín Díaz-Mediavilla, Anna Sureda, Juan J. Lahuerta, Jesús F. San Miguel, Joan Bladé. Thalidomide/Dexamethasone (TD) vs. Velcade/Thalidomide/Dexamethasone (VTD) vs. VBMCP/VBAD/Velcade as Induction Regimens prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): Results of a Prospective Phase III PETHEMA/GEM Trial. ASH 2009 Highlights for Patients with Myeloma INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION Summaries of Multiple Myeloma Presentations from the 51st Annual Meeting of the American Society for Hematology (ASH) held in New Orleans, Louisiana, December 5–8, 2009 (abstract 130)
18. Rosinol L, Cibeira MT, Mateos MV, Martinez J, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez J, De La Rubia J, Granell M, Besalduch J, Palomera L, Gonzalez Y, Etxebeste MA, Diaz-Mediavilla J, Hernandez MT, De Arriba F, Alegre A, Lahuerta JJ, San Miguel JF, Blade J: A phase III PETHEMA/GEM randomized trial of posttransplant (ASCT) maintenance in multiple myeloma: Superiority of bortezomib/thalidomide compared with thalidomide and alfa-2b interferon. Blood 2011, 118 (21): abstract 3962.
19. Rosinol L, Cibeira MT, Mateos MV, Martinez J, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez Jimenez J, De La Rubia J, Granell M, Besalduch J, Palomera L, Gonzalez Y, Etxebeste MA, Mediavilla J, Hernandez M, De Arriba F, Alegre A, Lahuerta JJ, San Miguel J, Blade J: A phase III PETHEMA/GEM randomised trial of posttransplant maintenance in multiple myeloma: Superiority of bortezomib. Bone Marrow Transplant. 2012, 47 :S2.
20. Rosinol L, Cibeira MT, Mateos M, V, Martinez J, Oriol A, Teruel A, I: A phase III PETHEMA/GEM study of induction therapy prior autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma: superiority of VTD (bortezomib/thalidomide/dexamethasone) over TD and VBMCP/VBAD plus bortezomib [abstract 307]. Blood 2010, 116.

**Case study, case-reports**

1. Malani AK, Gupta V, Rangineni R. Bortezomib and dexamethasone in previously untreated multiple myeloma associated with renal failure and reversal of renal failure. Acta Haematol 2006;116(4):255-8.
2. Li JY, Wang LX, Shen WY, Lu SF, Chen LJ, Lu H. Bortezomib in combination with dexamethasone for a young multiple myeloma with t(8; 14). Leuk Res 2009 Apr;33(4):584-6.
3. Bockorny M, Chakravarty S, Schulman P, Bockorny B, Bona R. Severe heart failure after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma: A case report and review of the literature. Acta Haematol 2012;128(4):244-7.

**Brak dostępu do pełnych tekstów**

1. Faussner F, Dempke WC. Multiple myeloma: myeloablative therapy with autologous stem cell support versus chemotherapy: a meta-analysis. Anticancer Res. 2012 May;32(5):2103-9.

## 18. SPIS TABEL

Tabela 1. Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną dla bortezomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych (Zeng 2013, Barosi 2012, Messori 2011, NHS 2011, Nooka 2013, Wang 2012a; Wang 2012b).....	45
Tabela 2. Analiza możliwości przeprowadzenia metaanalizy badań Rosiñol 2012 [5] oraz Cavo 2010 [1, 2] .....	58
Tabela 3. Charakterystyka badania włączonego do analizy (IFM 2005-01) .....	64
Tabela 4. Przepływ pacjentów w badaniu (IFM 2005-01).....	66
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (IFM 2005-01) [1, 3] .....	67
Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z grup A1 i B1 (IFM 2005-01) [3].....	68
Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (IFM 2005-01) .....	69
Tabela 8. Charakterystyka interwencji (IFM 2005-01) .....	70
Tabela 9. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (IFM 2005-01).....	71
Tabela 10. Hazard względny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po leczeniu indukcyjnym; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	74
Tabela 11. Wskaźnik 1-letniego oraz 2- i 3-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby po leczeniu indukcyjnym; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	75
Tabela 12. Hazard względny czasu przeżycia całkowitego po leczeniu indukcyjnym; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01).....	75
Tabela 13. Wskaźnik 6-miesięcznego, 1-letniego oraz 2- i 3-letniego przeżycia całkowitego po leczeniu indukcyjnym; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	76
Tabela 14. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby po leczeniu indukcyjnym; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	77
Tabela 15. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	78
Tabela 16. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	79
Tabela 17. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia CR/nCR; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01).....	80
Tabela 18. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia CR/nCR/VGPR; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01).....	81
Tabela 19. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01).....	82
Tabela 20. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia bardzo dobrej odpowiedzi częściowej; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	82
Tabela 21. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	83

Tabela 22. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia po leczeniu indukcyjnym następujących punktów końcowych: ORR, $\geq$ VGPR, CR/nCR, MR+SD, PD, zgon; populacja evaluable; VD (A1+A2) vs. VAD (B1+B2) (IFM 2005-01) [1] .....	85
Tabela 23. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zgonów; VD vs. VAD (IFM 2005-01).....	88
Tabela 24. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z leczenia podczas indukcji; VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	89
Tabela 25. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z leczenia po przeszczepie (auto-SCT); VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	90
Tabela 26. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia TEAE według MedDRA po leczeniu indukcyjnym; VD vs. VAD (IFM 2005-01).....	92
Tabela 27. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia TEAE według MedDRA po auto-SCT; VD vs. VAD (IFM 2005-01).....	94
Tabela 28. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich TEAE według MedDRA (ang. <i>treatment-emergent serious adverse events</i> ) po leczeniu indukcyjnym; VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	96
Tabela 29. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich TEAE według MedDRA (ang. <i>treatment-emergent serious adverse events</i> ) po auto-SCT; VD vs. VAD (IFM 2005-01).....	97
Tabela 30. Liczba i odsetki oraz iloraz szans wystąpienia po indukcji zdarzeń szczególnego zainteresowania tj. neuropatia obwodowa oraz zdarzenia oddechowe; VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	99
Tabela 31. Liczba i odsetki oraz iloraz szans wystąpienia po auto-SCT zdarzeń szczególnego zainteresowania tj. neuropatia obwodowa oraz zdarzenia oddechowe; VD vs. VAD (IFM 2005-01) .....	100
Tabela 32. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu według NCI-CTCAE; VD (A1+A2) vs. VAD (B1+B2) (IFM 2005-01) .....	101
Tabela 33. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Rosillo 2012) .....	103
Tabela 34. Przepływ pacjentów w badaniu (Rosillo 2012).....	105
Tabela 35. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Rosillo 2012) [5, 6] .....	105
Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Rosillo 2012) [6] .....	106
Tabela 37. Charakterystyka interwencji (Rosillo 2012) .....	108
Tabela 38. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Rosillo 2012).....	110
Tabela 39. Hazard względny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (Rosillo 2012).....	112
Tabela 40. Wskaźnik 1-letniego oraz 2- i 3-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (Rosillo 2012) .....	113
Tabela 41. Hazard względny czasu całkowitego przeżycia; populacja ITT; VTD vs. TD (Rosillo 2012) .....	114
Tabela 42. Wskaźnik 6-miesięcznego, 1-letniego oraz 2- i 3-letniego przeżycia całkowitego; populacja ITT; populacja ITT; VTD vs. TD (Rosillo 2012) .....	114
Tabela 43. Hazard względny czasu do wystąpienia progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (Rosillo 2012).....	115



Tabela 44. Wskaźnik 1-rocznego oraz 2- i 3-letniego czasu do wystąpienia progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ) .....	116
Tabela 45. Mediana czasu trwania neutropenii (DN) w dniach; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ) .....	116
Tabela 46. Mediana czasu trwania trombocytopenii w dniach (po przeprowadzeniu auto-SCT; populacja pacjentów, którzy przeszli auto-SCT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ) .....	117
Tabela 47. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ) .....	117
Tabela 48. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ) .....	119
Tabela 49. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	120
Tabela 50. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia CR/nCR; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	121
Tabela 51. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie po terapii indukcyjnej; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ) .....	122
Tabela 52. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	123
Tabela 53. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	123
Tabela 54. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia braku zmian; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	124
Tabela 55. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia stabilizacji choroby po terapii indukcyjnej; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ) .....	125
Tabela 56. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	125
Tabela 57. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zgonu; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	127
Tabela 58. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zgonu po przeprowadzeniu auto-SCT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	128
Tabela 59. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z leczenia w czasie indukcji; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ) .....	128
Tabela 60. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z leczenia po przeszczepie; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	130
Tabela 61. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowanym leczeniu indukcyjnym; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ) .....	132
Tabela 62. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem występujących u co najmniej 2% oraz pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ) .....	134
Tabela 63. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1 oraz występujących u co najmniej 2% pacjentów; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ) .....	135

Tabela 64. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem występujących u co najmniej 2% oraz pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA 13.1; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	136
Tabela 65. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, występujących w czasie leczenia indukcyjnego u co najmniej 10%; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	137
Tabela 66. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia według NCI-CTCAE; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	138
Tabela 67. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia w czasie leczenia indukcyjnego zdarzeń szczególnego zainteresowania tj. neuropatia obwodowa oraz zdarzenia oddechowe; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	138
Tabela 68. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia po auto-SCT zdarzeń szczególnego zainteresowania tj. neuropatia obwodowa oraz zdarzenia oddechowe; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	139
Tabela 69. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia półpaśca w czasie leczenia indukcyjnego; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Rosiñol 2012</i> ).....	140
Tabela 70. Charakterystyka badania włączonego do analizy ( <i>Morgan 2012</i> ).....	141
Tabela 71. Przepływ pacjentów w badaniu ( <i>Morgan 2010</i> ).....	142
Tabela 72. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania ( <i>Morgan 2012</i> ).....	143
Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ( <i>Morgan 2012</i> ).....	143
Tabela 74. Charakterystyka interwencji ( <i>Morgan 2012</i> ).....	144
Tabela 75. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych ( <i>Morgan 2012</i> ).....	146
Tabela 76. Hazard względny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; populacja PPA; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ).....	147
Tabela 77. Hazard względny czasu przeżycia całkowitego; populacja PPA; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ).....	147
Tabela 78. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ).....	148
Tabela 79. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ).....	149
Tabela 80. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ).....	150
Tabela 81. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ).....	151
Tabela 82. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ).....	152
Tabela 83. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia braku zmian; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ).....	153
Tabela 84. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia progresji choroby; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ).....	154
Tabela 85. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia wczesnego zgonu; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ).....	155



Tabela 86. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia wczesnej śmiertelności; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ) .....	156
Tabela 87. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zgonu ogółem; populacja ITT; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ) .....	157
Tabela 88. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub wyższym stopniu nasilenia; populacja ITT; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ) .....	157
Tabela 89. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia niewydolności lub uszkodzenia nerek; populacja ITT; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ) .....	159
Tabela 90. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń zakrzepowozatorowych; populacja ITT; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ) .....	160
Tabela 91. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia niewydolności lub uszkodzenia nerek; populacja ITT; CTD vs. CVAD ( <i>Morgan 2012</i> ) .....	160
Tabela 92. Przykład na podstawie referencji <i>HAS 2011</i> <sup>11</sup> .....	162
Tabela 93. Charakterystyki badań włączonych do jakościowego zestawienia danych ( <i>IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012</i> ) .....	163
Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa pacjentów do włączonych badań: VD, VTD, CTD ( <i>IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012</i> ) .....	164
Tabela 95. Zestawienie punktów końcowych typu <i>time-to-event</i> z zakresu skuteczności klinicznej (wyniki po leczeniu indukcyjnym): VD, VTD, CTD ( <i>IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012</i> ) .....	166
Tabela 96. Zestawienie zidentyfikowanych różnic w definicjach dychotomicznych punktów końcowych w zakresie uwzględnionych badań ( <i>IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012</i> ) .....	167
Tabela 97. Zestawienie dychotomicznych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (wyniki po leczeniu indukcyjnym) ( <i>IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012</i> ) .....	169
Tabela 98. Zestawienie punktów końcowych typu <i>time-to-event</i> z zakresu skuteczności klinicznej (wyniki po przeszczepie) ( <i>IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012</i> ) .....	172
Tabela 99. Zestawienie dychotomicznych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (wyniki po przeszczepie) ( <i>IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012</i> ) .....	173
Tabela 100. Zestawienie danych dotyczące zgonów ( <i>IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012</i> ) ..	176
Tabela 101. Zestawienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia (wyniki po leczeniu indukcyjnym) ( <i>IFM 2005-01, Rosiñol 2012, Morgan 2012</i> ) .....	178
Tabela 102. Charakterystyka badania włączonego do analizy ( <i>Cavo 2010</i> ) .....	181
Tabela 103. Przepływ pacjentów w badaniu ( <i>Cavo 2010</i> ) .....	183
Tabela 104. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania ( <i>Cavo 2010</i> ) .....	184
Tabela 105. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ( <i>Cavo 2010</i> ) .....	184
Tabela 106. Charakterystyka interwencji ( <i>Cavo 2010</i> ) .....	186
Tabela 107. Hazard względny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; populacja ITT; VD vs. VAD ( <i>Cavo 2010</i> ) .....	187
Tabela 108. Wskaźnik 3-letniego przeżycia wolnego o progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Cavo 2010</i> ) .....	188
Tabela 109. Wskaźnik 3-letniego przeżycia całkowitego; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Cavo 2010</i> ) ..	188
Tabela 110. Hazard względny wystąpienia progresji lub nawrotu choroby; populacja ITT; VTD vs. TD ( <i>Cavo 2010</i> ) .....	189

Tabela 111. Hazard względny czasu do wystąpienia całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR/nCR); populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010) .....	189
Tabela 112. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010).....	190
Tabela 113. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia CR/nCR; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010) .....	191
Tabela 114. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepszej (≥VGPR); populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010) ....	192
Tabela 115. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepszej; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010).....	194
Tabela 116. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010) .....	195
Tabela 117. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia progresji choroby; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010) .....	196
Tabela 118. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia progresji lub zgonu w czasie badania; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010).....	197
Tabela 119. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z leczenia w czasie lub po terapii indukcyjnej; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010) .....	198
Tabela 120. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg NCI-CTCAE; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010) .....	199
Tabela 121. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia neuropatii obwodowej w 2. stopniu nasilenia wg NCI CTCAE; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010) .....	200
Tabela 122. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia niehematologicznych zdarzeń niepożądanych (w stopniu 1-4 wg NCI-CTCAE); populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010).	200
Tabela 123. Liczba i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia raportowanych w czasie leczenia indukcyjnego; populacja ITT; VTD vs. TD (Cavo 2010) .....	202
Tabela 124. Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Velcade® w monoterapii lub terapii skojarzonej^ [3].....	205
Tabela 125. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Velcade®[3] .....	210
Tabela 126. Interakcje produktu leczniczego Velcade® z innymi produktami leczniczymi [3] .....	211
Tabela 127. Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących produktu leczniczego Velcade® [3] .....	212
Tabela 128. Informacje postmarketingowe zawarte w dokumencie FDA [12] .....	215
Tabela 129. Dystrybucja preparatu Velcade® oraz liczba pacjentów wystawionych na działania leku w okresie: PSUR 16: 01.11.2011 r. – 30.04.2012 r. [7] .....	216
Tabela 130. Liczba odnotowanych case reports po zastosowaniu w podziale na poszczególne raporty PSUR (PSUR 1 – PSUR 16) [7] .....	216
Tabela 131. Liczba potwierdzonych medycznie zgłoszeń (ang. cases) działań niepożądanych sklasyfikowanych zgodnie z systemem SOC (ang. System Organ Class) oraz pogrupowanych pod kątem źródła informacji (od 26-10-2011 r. do 25-04-2012 r.) [7] ..	219

Tabela 132. Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa oceniające profil bezpieczeństwa bortezomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem (Jagannath 2005 [13, 14], Corso 2009/2010 [15], Moreau 2011a [16], Harousseau 2006 [17], Li 2009 [18], Rosiñol 2007 [19])* .....	224
Tabela 133. Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa oceniające profil bezpieczeństwa bortezomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem (Wang 2007 [20], Kaufman 2010 [21], Yang 2013 [22], Ludwig 2013 [23])^ .....	230
Tabela 134. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (Chen 2011).....	236
Tabela 135. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Chen 2011).....	237
Tabela 136. Charakterystyka interwencji (Chen 2011).....	238
Tabela 137 Liczba i odsetek pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (Chen 2011) [24].....	239
Tabela 138. Schematy aktualnie zalecane i stosowane w I linii leczenia (pacjenci kwalifikujący się do HDT połączonej z auto-SCT).....	274
Tabela 139. Strategia wyszukiwania w bazie CRD .....	279
Tabela 140. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla interwencji (schematy chemioterapii oparte na bortezomibie: VD, VTD) .....	281
Tabela 141. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla interwencji (schematy chemioterapii oparte na bortezomibie: VD, VTD) .....	283
Tabela 142. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla interwencji (schematy chemioterapii oparte na bortezomibie: VD, VTD) .....	285
Tabela 143. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla komparatora (schemat chemioterapii CTD) .....	287
Tabela 144. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla komparatora (schemat chemioterapii CTD) .....	289
Tabela 145. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla komparatora (schemat chemioterapii CTD) .....	291
Tabela 146. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .....	294
Tabela 147. Ocena wiarygodności badania o akronimie <i>IFM 2005-01</i> .....	294
Tabela 148. Ocena wiarygodności badania <i>Rosiñol 2012</i> .....	295
Tabela 149. Ocena wiarygodności badania <i>Morgan 2012</i> .....	295
Tabela 150. Ocena wiarygodności badania <i>Cavo 2010</i> .....	296
Tabela 151. Ocena wiarygodności badania <i>Moreau 2011</i> .....	296
Tabela 152. Ocena wiarygodności badania <i>Ludwig 2013</i> .....	297
Tabela 153. Skala sprawności ECOG .....	304
Tabela 154. Kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST</i> ) .....	305
Tabela 155. Charakterystyka ośrodków według respondentów uczestniczących w ankiecie.....	306

## **19. SPIS WYKRESÓW**

<b>Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) .....</b>	<b>293</b>
--	------------