

Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q

Analiza kliniczna



Warszawa

lipiec 2014

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, weryfikacja poprawności danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań;
- W.W.: opracowanie założeń analitycznych, ekstrakcja danych, weryfikacja poprawności danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] opracowanie założeń analitycznych, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca analizy:

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

Cytowanie:

[REDACTED]. Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza kliniczna. Warszawa, lipiec 2014.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®, ██████████) w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cyto-genetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje, jako komparator dla lenalidomidu w leczeniu chorych z zespołami mielodysplastycznymi i izolowaną delecją 5q przyjęto placebo dodawane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (██████████ *Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, lipiec 2014*).

Metody

Analizę przygotowano na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 27.06.2014 r.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego włączono także badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne) oraz badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IVA-C klasyfikacji doniesień naukowych wg Agencji Oceny Technologii Medycznych), do których włączono co najmniej 10 chorych. Badania opisowe kwalifikowano do przeglądu jakościowego, ale nie włączano do metaanalizy ze względu na brak grupy kontrolnej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach (dawka podstawowa). Ze względu na możliwość redukcji dawki na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych w analizie uwzględniono zarówno dawkę 10 mg/d, jak i 5 mg/d.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 27 czerwca 2014 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie lenalidomidu w populacji chorych zależnych od przetoczeń, z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z delecją 5q (izolowaną lub z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi) – badanie MDS-004. Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomi-

du w populacji chorych z izolowaną delecją 5q (populacji docelowej) oceniano na podstawie analizy *post hoc* badania MDS-004 (publikacja Giagounidis 2014), do której włączono 135 (65,9%) chorych randomizowanych w badaniu MDS-004. Chorzy z grupy placebo i lenalidomidu 5 mg, u których nie wystąpiła co najmniej 50% redukcja zapotrzebowania na przetoczenia po 16 tygodniach, lub u których wystąpiło zwiększenie zapotrzebowania na przetoczenia, mogli zmienić leczenie odpowiednio na lenalidomid 5 mg i lenalidomid 10 mg (*crossover*). W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q po 16 tygodniach odpowiednio 84% i 58% chorych z grup placebo i lenalidomidu 5 mg zmieniło leczenie odpowiednio na lenalidomid 5 mg i lenalidomid 10 mg.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do analizy włączono także dowody naukowe niższej wiarygodności (1 badanie z grupą kontrolną i 3 badania opisowe) oceniające stosowanie lenalidomidu w populacji chorych z delecją 5q (przedstawiające wyniki w populacji chorych z izolowaną delecją 5q).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w populacji całkowitej chorych zależnych od przetoczeń, z zespołami mielodysplastycznymi z delecją 5q, na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego MDS-004 wykazała (wyniki dla dawki lenalidomidu 10 mg):

- **dla analizy skuteczności (populacja całkowita):**
 - niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 26 tygodni (pierwszorzędowy punkt końcowy), oceniana w populacji mITT, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=9,54 [95%CI: 3,08; 29,54], $p < 0,0001$; RD=0,50 [95%CI: 0,34; 0,67], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]; zbliżone wyniki w populacji ITT);
 - w grupie lenalidomidu 10 mg częstości występowania niezależności od przetoczeń trwającej ≥ 8 tygodni, zarówno według *International Working Group 2000*, jak i wg *International Working Group 2006*, były istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=7,77 [95%CI: 2,94; 20,55], $p < 0,0001$; RD=0,53 [95%CI: 0,36; 0,70], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3] oraz RR=10,37 [95%CI: 3,37; 31,92], $p < 0,0001$; RD=0,55 [95%CI: 0,39; 0,71], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]; zbliżone wyniki w populacji ITT);
 - mediany czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 8 tygodni wg *International Working Group 2000* oraz czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 26 tygodni nie zostały osiągnięte w badaniu;
 - mediana przeżycia całkowitego wynosiła 44,5 miesiąca [95%CI: 35,5; nie osiągnięto] w grupie lenalidomidu 10 mg oraz 42,4 miesiąca [95%CI: 31,9; nie osiągnięto] w grupie placebo;
 - odsetek chorych przeżywających 3 lata w grupach lenalidomidu łącznie (10 mg i 5 mg) wynosił 56,5%;
 - częstości występowania zgonu w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=0,97 [95%CI: 0,25; 3,73], $p = ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,08; 0,08], $p = ns$; NNT=na);
 - progresja do ostrej białaczki szpikowej w ciągu 16 tygodni występowała częściej w grupie placebo niż w grupie lenalidomidu 10 mg, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,19 [95%CI: 0,01; 3,97], $p = ns$; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], $p = ns$; NNT=na);

- częstości występowania progresji do ostrej białaczki szpikowej łącznie podczas fazy zaślepionej i otwartej badania MDS-004 były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=0,69 [95%CI: 0,39; 1,23], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,24; 0,05], p=ns; NNT=na);
- mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej nie została osiągnięta w grupach lenalidomidu;
- odpowiedź cytogenetyczna łącznie (całkowita lub częściowa odpowiedź cytogenetyczna: zanik chromosomowych nieprawidłowości bez pojawienia się nowych lub redukcja o co najmniej 50% nieprawidłowości chromosomowych) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych lenalidomidem 10 mg niż w grupie placebo (RR=53,24 [95%CI: 3,32; 853,19], p=0,005; RD=0,51 [95%CI: 0,36; 0,67], p<0,00001; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]);
- w grupie lenalidomidu 10 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (zanik chromosomowych nieprawidłowości bez pojawienia się nowych; RR=30,95 [95%CI: 1,89; 507,63], p=0,02; RD=0,29 [95%CI: 0,15; 0,43], p<0,0001; NNT_{52 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7]);
- częstości występowania progresji cytogenetycznej (rozwój nowych, niezależnych klonów lub dodatkowych aberracji razem z del5q31) były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=1,65 [95%CI: 0,60; 4,53], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,09; 0,28], p=ns; NNT=na);
- mediana czasu do wystąpienia progresji cytogenetycznej wynosiła 93 dni (zakres: 85-170) w grupie lenalidomidu 10 mg i 99 dni (zakres: 83-172) w grupie placebo;
- stosowanie lenalidomidu 10 mg przez 12 tygodni powoduje istotnie statystycznie większą poprawę wyniku kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* łącznie oraz wyników podskal *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* i *Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue* w porównaniu do stosowania placebo (p<0,05);
- odsetek chorych, który uzyskał minimalną istotną klinicznie zmianę wyniku kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* po 12 tygodniach był większy w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (47,9% vs 26,0%), jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (p=0,06; dane z publikacji; brak liczebności populacji chorych, w której oceniano punkt końcowy uniemożliwił przeprowadzenie metaanaliz).
- **dla analizy bezpieczeństwa (populacja całkowita):**
 - zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=2,18 [95%CI: 1,64; 2,88], p<0,00001; RD=0,51 [95%CI: 0,38; 0,64], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]);
 - spośród zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 (występujących u ≥5% chorych) w grupie lenalidomidu 10 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały: neutropenia (RR=5,05 [95%CI: 2,81; 9,08], p<0,00001; RD=0,60 [95%CI: 0,47; 0,74], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]), trombocytopenia (RR=27,19 [95%CI: 3,81; 194,21], p=0,001; RD=0,39 [95%CI: 0,27; 0,51], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 3]) i leukopenia (RR=12,63 [95%CI: 0,73;

219,86], $p=0,08$ – wynik nieistotny statystycznie; $RD=0,09$ [95%CI: 0,02; 0,16], $p=0,02$; $NNH_{52\text{ tyg.}}=11$ [95%CI: 6; 62]). Częstości występowania anemii i zakrzepicy żył głębokich były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (odpowiednio: $RR=0,32$ [95%CI: 0,07; 1,55], $p=ns$; $RD=-0,06$ [95%CI: -0,14; 0,02], $p=ns$; $NNH=na$ oraz $RR=3,88$ [95%CI: 0,45; 33,86], $p=ns$; $RD=0,04$ [95%CI: -0,02; 0,11], $p=ns$; $NNH=na$);

- o infekcje stopnia 3/4 wystąpiły u 16% chorych w grupie lenalidomidu 10 mg, natomiast gorączka neutropeniczna – u 1% chorych w grupie lenalidomidu 10 mg (brak informacji o częstości występowania zdarzeń w grupie placebo);
- o częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były porównywalne w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo ($RR=1,94$ [95%CI: 0,51; 7,45], $p=ns$; $RD=0,04$ [95%CI: -0,04; 0,13], $p=ns$; $NNH=na$);
- o zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu raportowano u 38 chorych (55,1%) w grupie lenalidomidu 10 mg. Najczęstszymi przyczynami redukcji dawki lenalidomidu były: neutropenia (33,3% chorych w grupie lenalidomidu 10 mg) i trombocytopenia (21,7% chorych w grupie lenalidomidu 10 mg).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q na podstawie analizy *post hoc* badania klinicznego MDS-004 wykazała (wyniki dla dawki lenalidomidu 10 mg):

- **dla analizy skuteczności (populacja z izolowaną delecją 5q):**

- o w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 26 tygodni występowała istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo ($RR=25,85$ [95%CI: 3,66; 182,36], $p=0,001$; $RD=0,55$ [95%CI: 0,40; 0,70], $p<0,00001$; $NNT_{52\text{ tyg.}}=2$ [95%CI: 2; 3]);
- o spośród chorych z izolowaną delecją 5q, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń trwającą ≥ 26 tygodni mediana czasu do początku odpowiedzi na leczenie wynosiła 4,3 tygodnia (zakres: 0,3-14,7) w grupie lenalidomidu 10 mg;
- o mediany czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 26 tygodni nie zostały osiągnięte w badaniu w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q. Dolna granica 95%CI wynosiła 1,6 roku w grupie lenalidomidu 10 mg;
- o mediana przeżycia całkowitego w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q wynosiła 4,0 roku [95%CI: 2,5; nie osiągnięto] w grupie lenalidomidu 10 mg, 3,5 roku [95%CI: 1,7; 4,8] w grupie lenalidomidu 5 mg oraz 2,9 roku [95%CI: 2,2; 4,2] w grupie placebo;
- o w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q ryzyko wystąpienia progresji do ostrej białaczki szpikowej w ciągu 2 lat wynosiło 12,6% [95%CI: 5,4; 27,7] w grupie lenalidomidu 10 mg i 16,7% [95%CI: 8,3; 32,0] w grupie placebo, natomiast ryzyko wystąpienia progresji do ostrej białaczki szpikowej w ciągu 4 lat – odpowiednio: 30,6% [95%CI: 18,1; 48,8] oraz 43,3% [95%CI: 27,6; 63,1];
- o mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej nie została osiągnięta w grupach lenalidomidu w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q;
- o w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q odpowiedź cytogenetyczna łącznie (całkowita lub częściowa odpowiedź cytogenetyczna: zanik chromosomowych nieprawidłowości bez pojawienia się nowych lub redukcja o co najmniej

50% nieprawidłowości chromosomowych) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych lenalidomidem 10 mg niż w grupie placebo (RR=30,55 [95%CI: 1,93; 482,78], p=0,02; RD=0,57 [95%CI: 0,40; 0,73], p<0,00001; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]);

- w grupie lenalidomidu 10 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną oraz częściową odpowiedź cytogenetyczną (odpowiednio: RR=19,18 [95%CI: 1,19; 308,99], p=0,04; RD=0,35 [95%CI: 0,19; 0,51], p<0,0001; NNT_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 6] oraz RR=12,08 [95%CI: 0,73; 200,47], p=0,08 – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,22 [95%CI: 0,07; 0,36], p=0,003; NNT_{52 tyg.}=5 [95%CI: 3; 14]).
- **dla analizy bezpieczeństwa (populacja z izolowaną delecją 5q):**
 - w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=2,27 [95%CI: 1,60; 3,21], p<0,00001; RD=0,54 [95%CI: 0,38; 0,69], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]);
 - w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q spośród zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 (występujących u ≥5% chorych) w grupie lenalidomidu 10 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały: neutropenia (RR=4,79 [95%CI: 2,37; 9,65], p<0,0001; RD=0,59 [95%CI: 0,43; 0,75], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]), trombocytopenia (RR=17,23 [95%CI: 2,40; 123,80], p=0,005; RD=0,36 [95%CI: 0,22; 0,51], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 4]) i leukopenia (RR=10,54 [95%CI: 0,60; 185,31], p=ns; RD=0,11 [95%CI: 0,01; 0,20], p=0,03; NNH_{52 tyg.}=9 [95%CI: 4; 87]). Częstości występowania anemii i zakrzepicy żył głębokich były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (odpowiednio: RR=0,64 [95%CI: 0,11; 3,64], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,12; 0,07], p=ns; NNH=na oraz RR=2,87 [95%CI: 0,31; 26,60], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,12], p=ns; NNH=na);
 - w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q częstości występowania krwotocznych zdarzeń niepożądanych były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=1,64 [95%CI: 0,71; 3,79], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,06; 0,26], p=ns; NNH=na);
 - infekcje występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=2,21 [95%CI: 1,33; 3,67], p=0,002; RD=0,35 [95%CI: 0,16; 0,54], p=0,0003; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 6]);
 - w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były porównywalne w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=1,44 [95%CI: 0,25; 8,20], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,07; 0,11], p=ns; NNH=na);
 - zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu raportowano u 28 chorych (59,6%) w grupie lenalidomidu 10 mg.

W badaniu Kuendgen 2013 (badanie obserwacyjne z grupą kontrolną) wykazano, że w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q (izolowana delecja 5q i <5% blastów w szpiku) częstości występowania progresji do ostrej białaczki szpikowej w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 6,6% i 18,1% u chorych leczonych lenalidomidem oraz odpowiednio 7,4% i 16,9% u chorych nieleczonych. W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q (izolowana delecja 5q i <5% bla-

stów w szpiku) prawdopodobieństwa przeżycia w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 93,5% i 60,2% w grupie chorych leczonych lenalidomidem oraz 76,1% i 44,4% w grupie chorych nieleczonych.

Wnioski

[Redacted content]

Słowa kluczowe

lenalidomid, zespoły mielodysplastyczne, analiza kliniczna

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Streszczenie | 5 |
| Słowa kluczowe | 11 |
| Spis treści | 12 |
| Skróty i akronimy | 16 |
| 1 Cel analizy klinicznej | 18 |
| 2 Analiza problemu decyzyjnego | 19 |
| 2.1 Uzasadnienie zakresu analizy | 19 |
| 2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO | 19 |
| 2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne | 20 |
| 2.4 Lenalidomid i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania | 21 |
| 3 Metody wykonania analizy klinicznej | 28 |
| 3.1 Kryteria włączenia | 28 |
| 3.2 Kryteria wykluczenia | 29 |
| 3.3 Źródła danych | 29 |
| 3.4 Strategia wyszukiwania badań | 30 |
| 3.5 Selekcja informacji | 33 |
| 3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych | 33 |
| 3.7 Strategia ekstrakcji danych | 34 |
| 3.8 Analiza statystyczna | 34 |
| 4 Wyniki przeglądu systematycznego | 35 |
| 4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych | 35 |
| 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych | 38 |
| 4.2.1 Metodyka badań randomizowanych | 41 |
| 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych | 44 |
| 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych | 44 |
| 4.2.4 Zestawienie punktów końcowych | 45 |
| 4.2.5 Charakterystyka populacji | 45 |
| 4.2.5.1 Populacja całkowita | 45 |
| 4.2.5.2 Subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q | 49 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4.2.6 | Pacjenci, którzy nie ukończyli badania..... | 52 |
| 4.2.6.1 | Populacja całkowita | 52 |
| 4.2.6.2 | Subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q..... | 61 |
| 5 | Randomizowane badanie kliniczne – populacja całkowita..... | 62 |
| 5.1 | Ocena skuteczności | 62 |
| 5.1.1 | Niezależność od przetoczeń..... | 64 |
| 5.1.2 | Czas do wystąpienia niezależności od przetoczeń..... | 69 |
| 5.1.3 | Czas trwania niezależności od przetoczeń..... | 70 |
| 5.1.4 | Przeżycie całkowite..... | 70 |
| 5.1.5 | Progresja do ostrej białaczki szpikowej..... | 73 |
| 5.1.6 | Czas do progresji do ostrej białaczki szpikowej | 76 |
| 5.1.7 | Zmiana stężenia hemoglobiny | 77 |
| 5.1.8 | Odpowiedź cytogenetyczna | 77 |
| 5.1.9 | Jakość życia..... | 81 |
| 5.2 | Ocena bezpieczeństwa | 85 |
| 5.2.1 | Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie | 90 |
| 5.2.2 | Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4..... | 91 |
| 5.2.3 | Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia..... | 96 |
| 5.2.4 | Zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu..... | 98 |
| 6 | Randomizowane badania kliniczne – subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q..... | 99 |
| 6.1 | Ocena skuteczności | 99 |
| 6.1.1 | Niezależność od przetoczeń..... | 101 |
| 6.1.2 | Czas do wystąpienia niezależności od przetoczeń..... | 102 |
| 6.1.3 | Czas trwania niezależności od przetoczeń..... | 103 |
| 6.1.4 | Przeżycie całkowite..... | 103 |
| 6.1.5 | Progresja do ostrej białaczki szpikowej..... | 103 |
| 6.1.6 | Czas do progresji do ostrej białaczki szpikowej | 104 |
| 6.1.7 | Zmiana stężenia hemoglobiny | 104 |
| 6.1.8 | Odpowiedź cytogenetyczna | 105 |
| 6.2 | Ocena bezpieczeństwa | 109 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 6.2.1 | Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie | 112 |
| 6.2.2 | Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 | 113 |
| 6.2.3 | Poszczególne zdarzenia niepożądane..... | 118 |
| 6.2.4 | Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia..... | 120 |
| 6.2.5 | Zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu..... | 122 |
| 7 | Zestawienie wyników badań randomizowanych..... | 123 |
| 7.1 | Populacja całkowita | 123 |
| 7.2 | Subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q | 125 |
| 8 | Pozostałe dowody naukowe – subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q | 127 |
| 8.1 | MDS-003 | 127 |
| 8.1.1 | Przedłużona obserwacja badania MDS-003 | 130 |
| 8.2 | Kuendgen 2013..... | 134 |
| 8.3 | Le Bras 2011 | 135 |
| 8.4 | Mallo 2013 | 138 |
| 9 | Ograniczenia..... | 139 |
| 10 | Dyskusja..... | 141 |
| 11 | Wyniki końcowe..... | 145 |
| 12 | Wnioski | 153 |
| 13 | Aneks..... | 154 |
| 13.1 | Arkusz oceny badania wg Jadad..... | 154 |
| 13.2 | Spis badań włączonych do przeglądu..... | 155 |
| 13.3 | Spis badań wykluczonych z przeglądu..... | 157 |
| 13.4 | <i>International Prognostic Scoring System (IPSS)</i> | 161 |
| 13.5 | <i>WHO Prognostic Scoring System (WPSS)</i> | 162 |
| 13.6 | Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB) | 163 |
| 13.7 | Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)..... | 163 |
| 13.8 | Odpowiedź erytroidalna wg <i>International Working Group</i> | 165 |
| 13.9 | Odpowiedź cytogenetyczna wg <i>International Working Group</i> | 165 |
| 13.10 | Kwestionariusz jakości życia FACT-An | 166 |
| 13.11 | Krytyczna ocena badań | 166 |

| | | |
|-----------------------------|--|------------|
| 13.12 | Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ..... | 172 |
| Spis tabel..... | | 174 |
| Spis ilustracji..... | | 177 |
| Piśmiennictwo | | 181 |

Skróty i akronimy

| | |
|---------|--|
| 95% CI | 95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>) |
| AML | ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>) |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| BSC | najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CMML | przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>) |
| FAB | francusko-amerykańsko-brytyjska |
| FACT-An | <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia</i> |
| FDA | Agencja ds. Leków i Żywności (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| HR | hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| INAHTA | <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> |
| ITT | zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>) |
| IPSS | Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>) |
| IWG | <i>International Working Group</i> |
| kkcz | koncentrat krwinek czerwonych |
| LEN | lenalidomid |
| MDS | zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>) |
| n | liczba zdarzeń |
| N | liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy |
| N_i | liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję |
| N_k | liczba chorych w grupie przyjmujących komparator |
| na | nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>) |
| NICE | <i>National Institute for Clinical Excellence</i> |
| NNH | liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>) |
| NNT | liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i>) |
| ns | brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>) |
| mITT | zmodyfikowana populacja ITT (ang. <i>modified intent-to-treat</i>) |
| OR | <i>odds ratio</i> |

| | |
|--------|---|
| p | poziom istotności statystycznej |
| PLA | placebo |
| RA | niedokrwistość oporna na leczenie (ang. <i>refractory anemia</i>) |
| RAEB | niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (ang. <i>refractory anemia with excess blasts</i>) |
| RAEB-t | niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej (ang. <i>refractory anemia with excess blasts in transformation</i>) |
| RARS | niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>refractory anemia with ring sideroblasts</i>) |
| RCMD | cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (ang. <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>) |
| RD | różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>) |
| RR | ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>) |
| SMC | <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>) |
| WPSS | <i>WHO prognostic scoring system</i> |
| ZN | zdarzenia niepożądane |

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®, [REDACTED]) w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje, jako komparator dla lenalidomidu w leczeniu chorych z zespołami mielodysplastycznymi i delecją 5q przyjęto placebo dodawane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED] *Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, lipiec 2014*).

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████ ██████████ *Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, lipiec 2014.*

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{1,2} Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*. Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje, jako komparator dla lenalidomidu w leczeniu chorych z zespołami mielodysplastycznymi (MDS, ang. *myelodysplastic syndromes*) i delecją 5q przyjęto placebo dodawane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego.

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|----------------------|--|
| populacja (P) | chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe |
| interwencja (I) | lenalidomid (Revlimid®, ██████████)* |
| komparator (C) | placebo dodawane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. <i>best supportive care</i>) |
| efekty zdrowotne (O) | ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>);• niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI, ang. <i>red blood cell – transfusion independence</i>);• progresja do ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. <i>acute myeloid leukemia</i>);• zmiana stężenia hemoglobiny; |

| Kryterium | Charakterystyka |
|-----------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź cytogenetyczna; • jakość życia. <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poszczególne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie; • poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane powodujące zmniejszenie lub pominięcie dawki. |

* w dawce 10 mg raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach (dawka podstawowa) oraz w dawce 5 mg raz na dobę w dniach 1-28 w powtarzanych 28-dniowych cyklach (ze względu na możliwość redukcji dawki na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych).

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Roczna zapadalność na zespoły mielodysplastyczne w Europie wynosi 2,1-12,6/100 000 osób, natomiast wśród osób powyżej 70. roku życia – 15-50/100 000 osób. Mediana wieku w momencie zachorowania wynosi 60-75 lat.³ Występowanie MDS w krajach Europy waha się w zakresie 13,0-20,9/100 000 mieszkańców, przy czym MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku wg IPSS mieści się między 2,7-8,3/100 000. Osoby z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS stanowią 20-40% wszystkich pacjentów z MDS.⁴ Według danych z publikacji Edlin 2009, szacuje się, że wyższe podgrupy ryzyka MDS (średniego-2 i wysokiego ryzyka) stanowią odpowiednio około 22% i 7% w populacji MDS.⁵ Częstość występowania MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku wg IPSS można zatem ocenić na 60-80% wszystkich chorych z MDS.

Według Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” chorobowość MDS szacowana jest na około 22,8/100 tys. osób (w Polsce ok. 2000 osób rocznie). Jedną z determinant pomyślnego przebiegu choroby jest obecność klonów komórek z aberracją chromosomalną del(5q). Liczebność populacji z del(5q) szacuje się na kilkadziesiąt osób (wg opinii ekspertów klinicznych), przy czym część przypadków pozostaje niezdiagnozowana.⁶

Według danych uzyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) liczba pacjentów leczona lenalidomidem, we wskazaniu „zespoły mielodysplastyczne”, w ramach chemioterapii niestandardowej wynosiła w 2009, 2010 i 2011 roku odpowiednio 15, 30 i 14 osób.^{7,8}

Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w czerwcu 2014 r. wśród 2 polskich ekspertów w dziedzinie hematologii* liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] Na podstawie badania rynkowego [REDACTED]

Szczegółowy opis danych epidemiologicznych przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED] *Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, lipiec 2014.*

2.4 Lenalidomid i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania

Lenalidomid jest aktualnie dostępny w Polsce w ramach programu lekowego B.54 Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0).

Nie istnieje program lekowy dotyczący leczenia lenalidomidem chorych z zespołami mielodysplastycznymi.⁹

Leczenie lenalidomidem w populacji chorych z zespołami mielodysplastycznymi jest aktualnie finansowane w ramach chemioterapii niestandardowej.

Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje, jako komparator dla lenalidomidu w leczeniu chorych z MDS i izolowaną delecją 5q przyjęto placebo dodawane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted header]

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

[Redacted footer]

[Redacted header]

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

[Redacted footer]

3 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań włączonych do analizy.

3.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci delecji 5q[†]

Interwencja (I):

- lenalidomid (Revlimid®, ████████) w dawce 10 mg raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach (dawka podstawowa) oraz w dawce 5 mg raz na dobę w dniach 1-28 w powtarzanych 28-dniowych cyklach (ze względu na możliwość redukcji dawki na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych)

Komparatory (C):

- placebo dodawane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*)

Punkty końcowe (O):

- zgodnie z tab. 1 w rozdz. 2.2.

Rodzaj badań (S):

- pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją;
- opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono raporty HTA oraz opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków, w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo lenalidomidu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań.

[†] Poszukiwano badań randomizowanych oceniających stosowanie lenalidomidu w populacji chorych z delecją 5q (izolowaną lub z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi) oraz badań z niższego poziomu wiarygodności dotyczących specyficznemu populacji chorych z izolowaną delecją 5q.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego dla populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym włączono także badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne) oraz badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IVA-C klasyfikacji doniesień naukowych wg Agencji Oceny Technologii Medycznych, AOTM), do których włączono co najmniej 10 chorych. Badania opisowe kwalifikowano do przeglądu jakościowego, ale nie włączano do metaanalizy ze względu na brak grupy kontrolnej.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

3.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania oceniające pojedyncze podanie leku,
- opisy przypadków oraz opinie ekspertów,
- brak publikacji pełnotekstowej.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.3 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 27 czerwca 2014 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 27 czerwca 2014 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 27 czerwca 2014 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 27 czerwca 2014 r.

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

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

- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych.

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

3.4 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) przeszukiwano z datą odcięcia 27 czerwca 2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 3-6, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju badań ani języka publikacji. Wyszukiwania nie ograniczono także do subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q.

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.06.2014 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|-----------------------------------|-------------------|
| #1 | Myelodysplastic Syndromes[mh] | 15 920 |
| #2 | Myelodysplastic Syndrome*[tw] | 14 613 |
| #3 | Dysmyelopoietic Syndrome*[tw] | 55 |
| #4 | Hematopoietic Myelodysplasia*[tw] | 1 |
| #5 | Hematopoietic Myelodysplasia*[tw] | 635 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 19 519 |
| #7 | lenalidomide[nm] | 1 274 |
| #8 | lenalidomide[tw] | 2 183 |
| #9 | IMiD3 cpd[tw] | 0 |
| #10 | CC 5013[tw] | 53 |
| #11 | CC5013[tw] | 9 |
| #12 | CC-5013[tw] | 53 |

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #13 | Revlimid[tw] | 92 |
| #14 | Revimid[tw] | 9 |
| #15 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 2 200 |
| #16 | #6 AND #15 | 410 |

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 27.06.2014 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| #1 | 'myelodysplastic syndromes'/exp OR 'myelodysplastic syndromes' | 28 911 |
| #2 | 'dysmyelopoietic syndrome' | 57 |
| #3 | 'dysmyelopoietic syndromes' | 32 |
| #4 | 'hematopoetic myelodysplasia' | 0 |
| #5 | 'hematopoetic myelodysplasias' | 0 |
| #6 | 'hematopoietic myelodysplasia' | 0 |
| #7 | 'hematopoietic myelodysplasias' | 0 |
| #8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 28 965 |
| #9 | 'lenalidomide'/exp OR lenalidomide | 8 637 |
| #10 | 'imid3 cpd' | 0 |
| #11 | 'cc 5013'/exp OR 'cc 5013' | 8 404 |
| #12 | 'cc5013'/exp OR 'cc5013' | 8 406 |
| #13 | 'cc-5013'/exp OR 'cc-5013' | 8 404 |
| #14 | 'revlimid'/exp OR revlimid | 8 411 |
| #15 | 'revimid'/exp OR revimid | 8 402 |
| #16 | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 8 648 |
| #17 | #8 AND #16 | 1 618 |
| #18 | #17 AND [embase]/lim | 1 552 |

Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 27.06.2014 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees | 274 |
| #2 | myelodysplastic | 649 |
| #3 | dysmyelopoietic | 8 |
| #4 | hematopoetic | 27 |

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #5 | hematopoietic syndrome | 194 |
| #6 | hematopoietic syndromes | 194 |
| #7 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 | 799 |
| #8 | lenalidomide | 178 |
| #9 | imid3 cpd | 0 |
| #10 | cc 5013 | 13 |
| #11 | cc5013 | 2 |
| #12 | cc-5013 | 12 |
| #13 | revlimid | 20 |
| #14 | revimid | 0 |
| #15 | #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 | 184 |
| #16 | #7 and #15 | 24 |
| #17 | #16 in Cochrane Reviews | 4 |
| #18 | #16 in Technology Assessments | 4 |
| #19 | #16 in Economic Evaluations | 1 |
| #20 | #16 in Trials | 15 |

Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) do dnia 27.06.2014 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | MeSH DESCRIPTOR Myelodysplastic syndromes EXPLODE ALL TREES | 38 |
| #2 | myelodysplastic | 62 |
| #3 | dysmyelopoietic | 0 |
| #4 | hematopoetic | 1 |
| #5 | hematopoietic syndrome | 0 |
| #6 | hematopoietic syndromes | 0 |
| #7 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | 73 |
| #8 | lenalidomide | 33 |
| #9 | imid3 cpd | 0 |
| #10 | cc 5013 | 2 |
| #11 | cc5013 | 0 |
| #12 | cc-5013 | 2 |
| #13 | Revlimid | 8 |

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #14 | Revimid | 0 |
| #15 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 33 |
| #16 | #7 AND #15 | 6 |

3.5 Selekcja informacji

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

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (patrz rozdział 4.2.).

3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków (█).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad¹² – patrz aneks 13.1.

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2 (dowody kliniczne dla ocenianych interwencji w ramach randomizowanych badań klinicznych).

W aneksie 13.11 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań pierwotnych oraz badań wtórnych.

3.7 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.8 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Zmienne RR, RD oraz NNT/NNH przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Wyniki przedstawione w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisują prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.2.7.¹³

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* z datą odcięcia 27 czerwca 2014 r.

Do dnia 27 czerwca 2014 r. nie zidentyfikowano dedykowanych opracowań wtórnych ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, wyszukiwaniem przeprowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego (ocena stosowania lenalidomidu w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z izolowaną delecją 5q).

Do analizy włączono 4 opracowania wtórne dotyczące oceny stosowania lenalidomidu w populacji całkowitej chorych z delecją 5q (izolowaną lub z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi). Ze względu na brak przedstawienia wyników specyficznym dotyczących subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q, poniżej dla populacji całkowitej opisano jedynie wyniki badań randomizowanych włączonych do opracowań wtórnych.

Listę opracowań wtórnych włączonych do analizy przedstawiono w rozdziale 13.2, natomiast listę opracowań wtórnych wykluczonych z analizy – w rozdziale 13.3.

Opracowanie wtórne Leitch 2013¹⁴ jest przeglądem systematycznym bez metaanalizy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu i talidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych (MDS). W badaniu autorzy przeszukali bazy MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Database of Systematic Reviews* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials* z data odcięcia do 17 czerwca 2009 roku. Poszukiwano badań klinicznych fazy 2 i 3 lub opracowań wtórnych z metaanalizą (opublikowanych w języku angielskim), do których włączono co najmniej 20 chorych z MDS (dowolne ryzyko wg IPSS lub WPSS; opis w aneksie 13.4 i 13.5), i w których oceniano stosowanie lenalidomidu lub talidomidu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami). Do przeglądu włączono łącznie 13 publikacji oraz 9 abstraktów konferencyjnych, tym 3 badania oceniające stosowanie lenalidomidu w populacji chorych z MDS z delecją 5q i niskim lub pośrednim-1 ryzykiem wg IPSS (MDS-003, MDS-004 (włączone do niniejszej analizy) oraz Oliva 2009 – badanie nierandomizowane dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego). W opracowaniu nie przedstawiono wyników specyficznym dotyczących subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q. W badaniu MDS-004 3-letnie przeżycie całkowite chorych wynosiło 56,5%. U 31% chorych wystąpiła progresja do ostrej białaczki szpikowej (AML) w ciągu 3 lat, natomiast mediana czasu do progresji do AML wynosiła 4,1 roku. Częstości występowania progresji do AML były zbliżone w 3 porównywanych grupach (lenalidomid 10 mg, lenalidomid 5 mg i placebo). W badaniu MDS-004 częstość występowania niezależności od przetoczeń nie była związana z ilością

nieprawidłowości cytogenetycznych. Odpowiedź cytogenetyczną łącznie obserwowano u 17% chorych w grupie LEN 5 mg i u 41% w grupie LEN 10 mg ($p < 0,001$ vs placebo), natomiast całkowitą odpowiedź cytogenetyczną – odpowiednio u 11% i 24%. Po 12 tygodniach obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku kwestionariusza FACT-An u chorych leczonych lenalidomidem 10 mg niż u chorych leczonych placebo (5,2 vs -3,3 pkt, $p = 0,03$) oraz większą poprawę wyniku kwestionariusza FACT-An u chorych leczonych lenalidomidem 5 mg niż u chorych leczonych placebo ($p = 0,09$). Neutropenia i trombocytopenia były najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4. **Na podstawie wyników przeglądu systematycznego *Canadian Consortium on Evidence-Based Care* rekomenduje stosowanie lenalidomidu w pierwszej linii leczenia chorych zależnych od przetoczeń, z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku i delecją 5q (izolowaną lub z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi).**

Opracowanie wtórne Nachtnebel 2012¹⁵ jest przeglądem systematycznym bez metaanalizy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, z delecją 5q. W badaniu autorzy przeszukali bazy Medline, Embase, Cochrane Library, CRD Database z data odciążenia do 17 lutego 2012 roku. Poszukiwano badań klinicznych fazy 2 i 3, programów *compassionate-use* lub innych badań opublikowanych pełnotekstowo. Wykluczono opisy przypadków. Do przeglądu włączono łącznie 8 publikacji (6 badań, w tym MDS-004, MDS-003, Le Bras 2011). W opracowaniu nie przedstawiono wyników specyficznie dotyczących subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q. W badaniu MDS-004 niezależność od przetoczeń trwającą ≥ 26 tygodni obserwowano u 56% chorych w grupie LEN 10 mg, 43% chorych w grupie LEN 5 mg oraz 6% w grupie placebo ($p < 0,001$ dla LEN 10 mg vs PLA i LEN 5 mg vs PLA; populacja mITT). Podobne wyniki obserwowano dla niezależności od przetoczeń trwającej ≥ 8 tygodni. Mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń nie została osiągnięta w badaniu. Odpowiedź cytogenetyczną obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupach LEN 10 mg i LEN 5 mg niż w grupie placebo (LEN 10 mg vs PLA: 50% vs 0%, $p < 0,001$; LEN 5 mg vs PLA: 25% vs 0%, $p < 0,001$; populacja mITT). Ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza FACT-An (opis w aneksie 13.10) wykazała większą poprawę w grupach lenalidomidu po 12 tygodniach (LEN 10 mg vs PLA: 5,8 vs -2,5 pkt, $p < 0,05$; LEN 5 mg vs PLA: 5,9 vs -2,5 pkt, $p < 0,05$; populacja ITT). W badaniu oceniano przeżycie całkowite chorych, jednak nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami lenalidomidu i placebo ze względu na możliwość zmiany terapii po 16 tygodniach (*crossover*). Zgon w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki wystąpił u 6% chorych w grupach LEN 10 mg i placebo oraz u 3% chorych w grupie LEN 5 mg. Zgon związany z leczeniem obserwowano jedynie u 1 chorego w grupie LEN 5 mg (zatorowość płucna). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występowały częściej w grupach lenalidomidu niż w grupie placebo, z wyjątkiem anemii obserwowanej częściej w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u 954%

chorych w grupie LEN 10 mg, 90% chorych w grupie LEN 5 mg i 43% chorych w grupie placebo.

Raport *Evidence Review Group* Riemsma 2013¹⁶ przedstawia ocenę raportu HTA złożonego do NICE dotyczącego stosowania lenalidomidu w populacji chorych z zespołami mielodysplastycznymi niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, z delecją 5q. Skuteczność lenalidomidu oceniono na podstawie badania randomizowanego MDS-004 (publikacja Fenaux 2011 i pełny raport z badania klinicznego dostarczony przez Wnioskodawcę). Nie przedstawiono wyników badań specyficznie dotyczących subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q. W badaniu MDS-004 wykazano, że mediana przeżycia całkowitego chorych w grupie lenalidomidu 10 mg wynosiła 44,5 miesiąca [95%CI: 35,3; nie osiągnięto], w grupie lenalidomidu 5 mg – $\geq 35,5$ miesiąca [95%CI: 24,6; nie osiągnięto], natomiast w grupie placebo – 42,4 miesiąca [95%CI: 31,9; nie osiągnięto]. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym chorych w grupach lenalidomidu i placebo. Zgon wystąpił łącznie u 101 chorych (49%), w tym u 49% chorych w grupie LEN 10 mg, 46% w grupie LEN 5 mg i 52% w grupie placebo. Mediana czasu do progresji do AML nie została osiągnięta w badaniu. Niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 26 tygodni występowała istotnie statystycznie częściej w grupach lenalidomidu niż w grupie placebo, zarówno w populacji mITT, jak i w populacji ITT (populacja mITT: 56% chorych w grupie LEN 10 mg, 43% w grupie LEN 5 mg, 6% w grupie PLA). Podobne wyniki obserwowano dla niezależności od przetoczeń trwającej ≥ 8 tygodni. Częstości występowania odpowiedzi cytogenetycznej całkowitej i częściowej były większe w grupach lenalidomidu niż w grupie placebo (populacja mITT, całkowita odpowiedź cytogenetyczna: 25% w grupie LEN 10 mg, 14% w grupie LEN 5 mg, 0% w grupie PLA; częściowa odpowiedź cytogenetyczna: 18% w grupie LEN 10 mg, 8% w grupie LEN 5 mg, 0% w grupie PLA). W grupach lenalidomidu częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych były większe niż w grupie placebo (11,6% w każdej z grup vs 4,5% w grupie placebo). Podczas zaślepionej fazy badania zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 96% chorych z grupy LEN 10 mg, 99% chorych z grupy LEN 5 mg i 49% chorych z grupy placebo. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach lenalidomidu były neutropenia i trombocytopenia.

Raport *Scottish Medicines Consortium* (SMC) 2014¹⁷ przedstawia podsumowanie wyników oceny lenalidomidu w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z delecją 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe. Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu oceniano na podstawie badań MDS-004, MDS-003 oraz Kuentgen 2013 (włączone do niniejszej analizy). W opracowaniu nie przedstawiono wyników specyficznie dotyczących subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q. W badaniu MDS-004 wykazano, że niezależność od przetoczeń trwającą ≥ 26 tygodni osiągnęło 56% chorych w grupie LEN 10 mg, 43% chorych w grupie LEN 5 mg i 5,9% chorych w grupie placebo (populacja mITT, $p < 0,001$ dla obu grup lenalidomidu vs placebo). Wyniki w populacji ITT były zbliżone: 55% w grupie LEN 10 mg, 35% w grupie LEN 5 mg i 6% w

grupie placebo. Mediana czasu do wystąpienia niezależności od przetoczeń trwającej ≥ 26 tygodni wynosiła 4,3, 3,0 i 0,3 tygodnie odpowiednio w grupach LEN 10 mg, LEN 5 mg i PLA. Mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń nie została osiągnięta w badaniu (przypuszczalna mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 2 lata w grupach lenalidomidu i ≥ 1 rok w grupie placebo). Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 44,5 miesiąca w grupie LEN 10 mg, $\geq 35,5$ miesiąca w grupie LEN 5 mg i 42,2 miesiąca w grupie placebo. Progresa do AML wystąpiła u 22% chorych z grupy LEN 10 mg, 23% chorych z grupy LEN 5 mg oraz 36% chorych z grupy PLA, którzy nie zmienili terapii na lenalidomid i 30% chorych z grupy PLA, którzy rozpoczęli leczenie LEN 5 mg po 16 tygodniach. Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 raportowano u 94%, 90% i 43% chorych odpowiednio w grupach LEN 10 mg, LEN 5 mg i PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano odpowiednio u 46%, 45% i 21%. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach LEN (łącznie vs PLA) były: neutropenia (77% vs 18%), trombocytopenia (46% vs 3,0%), biegunka (35% vs 18%), zaparcia (20% vs 7,5%), nudności (20% vs 9,0%), świąd (25% vs 4,5%), wysypka (18% vs 1,5%), zmęczenie (18% vs 7,5%) oraz skurcz mięśni (17% vs 9,0%). Stosowanie lenalidomidu było związane z wystąpieniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego), ale w mniejszym stopniu niż w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim. Przed rozpoczęciem terapii lenalidomidem należy wziąć pod uwagę możliwe zwiększone ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu pierwotnego podczas stosowania LEN w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim. **Na podstawie wyników raportu SMC zaakceptował stosowanie lenalidomidu w ramach NHS Scotland w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.**

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Do dnia 27 czerwca 2014 r. zidentyfikowano 32 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu.

Ostatecznie do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny stosowania lenalidomidu w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci delecji 5q (populacja szersza niż zarejestrowane wskazanie; 3 publikacje pełnotekstowe). Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do analizy włączono także 4 badania z niższego poziomu wiarygodności oceniające wyniki w populacji chorych z izolowaną delecją 5q (1 badanie z grupą kontrolną i 3 badania opisowe; 5 publikacji; opis w rozdziale 8).

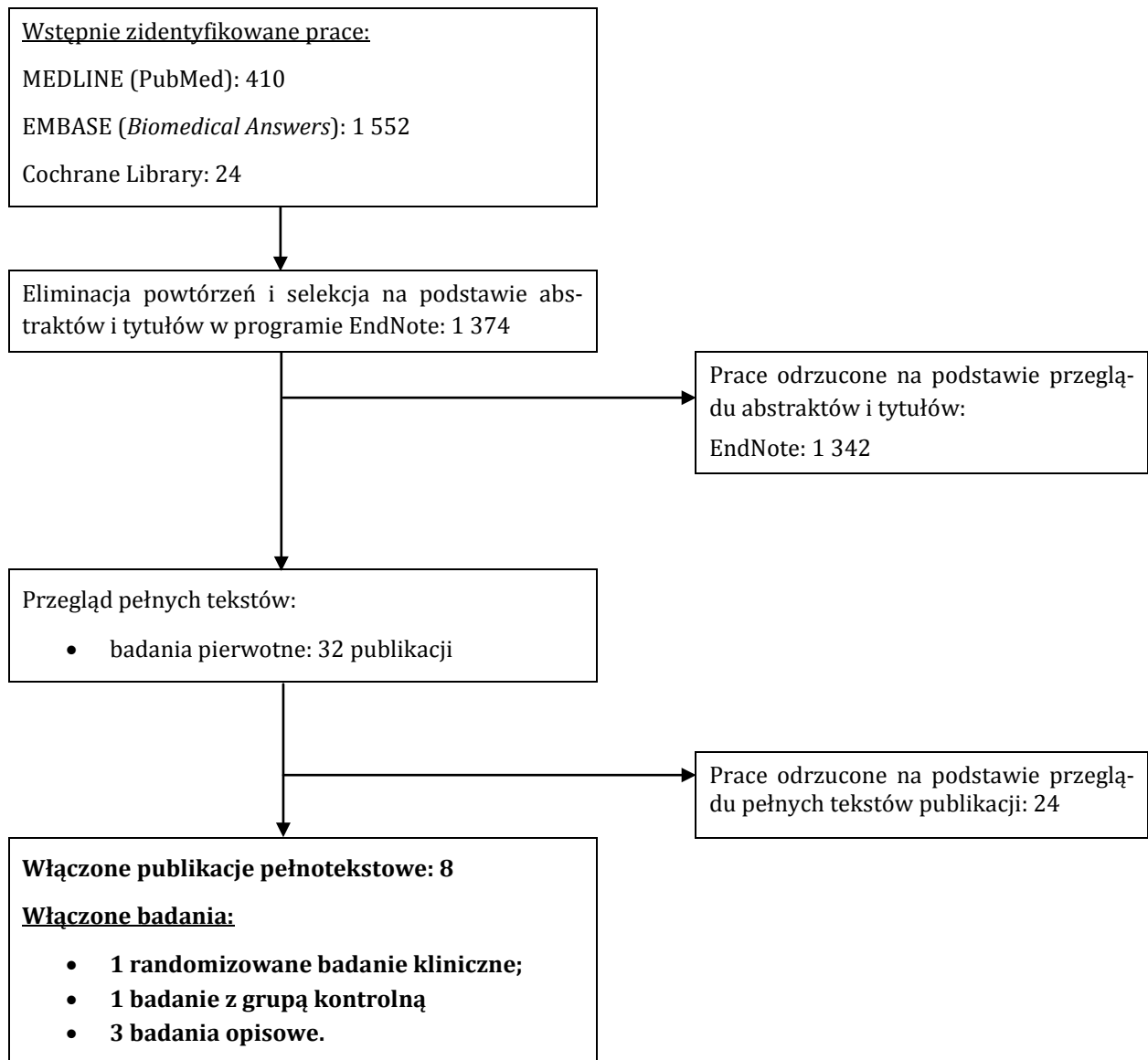
Diagram wg QUOROM¹⁸/PRISMA¹⁹, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na rysunku poniżej.

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

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 13.2. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 13.3.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lenalidomidu (diagram QUOROM¹⁸/PRISMA¹⁹).



4.2.1 Metodyka badań randomizowanych

Badanie MDSD-004²⁰ było międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją (randomizacja centralna przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej) przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (52 tygodni zaślepienia fazy badania i przedłużona obserwacja przeprowadzona bez zaślepienia). Badanie przeprowadzono w 37 ośrodkach w 9 krajach (Wielka Brytania, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Belgia, Holandia, Szwecja, Izrael).

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu (10 mg i 5 mg) w porównaniu z placebo w populacji chorych uzależnionych od przetoczeń czerwonych krwinek, z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z delecją 5q (tj. 5q31).

Do badania włączono łącznie 205 dorosłych chorych uzależnionych od przetoczeń czerwonych krwinek, z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z delecją 5q31. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych przedstawiono w podrozdziale 4.2.3. Chorych randomizowano do grup lenalidomidu w dawce 10 mg/d (N=69), lenalidomidu w dawce 5 mg/d (N=69) oraz placebo (N=67).

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do badania przedstawiono w podrozdziale 4.2.5.1.

Lenalidomid w dawce 10 mg/d podawano przez 21 dni, co 28 dni, natomiast lenalidomid w dawce 5 mg/d – przez 28 dni, co 28 dni. Placebo podawano przez 28 dni, co 28 dni. Dozwolona była redukcja dawki lenalidomidu zgodnie ze schematem:

- dla dawki początkowej 5 mg/d: poziom dawki -1 (5 mg co drugi dzień), poziom dawki -2 (5 mg dwa razy w tygodniu), poziom dawki -3 (5 mg raz w tygodniu);
- dla dawki początkowej 10 mg/d: dawki -1 (5 mg na dzień), poziom dawki -2 (5 mg co drugi dzień), poziom dawki -3 (5 mg dwa razy w tygodniu).

Chorzy nietolerujący poziomu dawki -3 przerywali leczenie.

Chorzy z grupy placebo i lenalidomidu 5 mg, u których nie wystąpiła co najmniej 50% redukcja zapotrzebowania na przetoczenia po 16 tygodniach, lub u których wystąpiło zwiększenie zapotrzebowania na przetoczenia, mogli zmienić leczenie odpowiednio na lenalidomid 5 mg i lenalidomid 10 mg (*crossover*).

Zaślepienie badania trwała do 52 tygodni. Po tym czasie chorzy byli obserwowani przez okres do 5 lat.

Skuteczność w badaniu MDS-004 oceniano w populacji mITT (zmodyfikowana populacja ITT; ang. *modified intent-to-treat*) zdefiniowanej jako chorzy z centralnie potwierdzonym MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku z delecją 5q31 i udokumentowaną zależnością od przetoczeń, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Analiza w populacji ITT (wszystkich chorych randomizowanych) została przeprowadzona w celu potwier-

dzenia wyników w populacji mITT. Bezpieczeństwo (ocena zdarzeń niepożądanych, progresji do ostrej białaczki szpikowej, przeżycia całkowitego i jakości życia) oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniu MDS-004 nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna (pomimo braku opisu dla porównań aktywnego komparatora z ramieniem placebo można założyć hipotezę typu *superiority*). W badaniu przedstawiono szczegółowy protokół, opisano metody statystyczne i uzasadniono liczebność próby.

Charakterystykę badania MDS-004 oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w populacji docelowej (chorzy z izolowaną delecją 5q) oceniano w ramach analizy *post hoc*.

Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

| Badanie | Metoda badania | Liczba ośrodków i ich lokalizacja | Liczebność populacji | Czas obserwacji, faza właściwa | Populacja | Porównywane interwencje, |
|---------|--|-----------------------------------|----------------------|---|--|--|
| MDS-004 | wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby* | 37 ośrodków, 9 państw | 205 | do 5 lat (mediana okresu obserwacji: 1,55 roku) | chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku z delecją 5q31 | <ul style="list-style-type: none"> • LEN 10 mg, n=69 • LEN 5 mg, n=69 • PLA, n=67 |

MDS – zespoły mielodysplastyczne; LEN – lenalidomid; PLA – placebo; * 52 tygodni zaślepionej fazy badania i przedłużona obserwacja przeprowadzona bez zaślepienia.

Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

| Badanie | Szczegółowy protokół | Metody statystyczne | Sponsor badania | Analiza ITT | Hipoteza kliniczna | Uzasadnienie liczebności próby |
|---------|----------------------|---------------------|-----------------|-------------|---|--------------------------------|
| MDS-004 | tak | opisane | Celgene | tak* | H: brak opisu (domyślnie <i>superiority</i>) | tak |

* Skuteczność oceniano w populacji mITT (zmodyfikowana populacja ITT; ang. *modified intent-to-treat*) zdefiniowanej jako chorzy z centralnie potwierdzonym MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku z delecją 5q31 i udokumentowaną zależnością od przetoczeń, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Analiza w populacji ITT (wszystkich chorych randomizowanych) została przeprowadzona w celu potwierdzenia wyników w populacji mITT. Bezpieczeństwo (ocena zdarzeń niepożądanych, progresji do ostrej białaczki szpikowej, przeżycia całkowitego i jakości życia) oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹² Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5 (szczegółowy opis metody – patrz aneks 13.1).

Badanie MDS-004 włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badania MDS-004 oceniono na 4 pkt. Krytyczna ocena badania wynikała z braku szczegółowego opisu metod zaślepienia. Opis chorych, którzy nie ukończyli badania uznano za wystarczający.

Zestawienie oceny jakości badania wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) przedstawiono w poniższej tabeli.¹

Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

| Badanie | Randomizacja | Metoda podwójnie ślepej próby | Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania | Punktacja sumaryczna wg Jadad | Podtyp badania wg wytycznych AOTM |
|---------|--------------|------------------------------------|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| MDS-004 | 2 | 1* brak opisu metod zaślepienia | 1** | 4 | IIA |

* 52 tygodni zaślepionej fazy badania i przedłużona obserwacja przeprowadzona bez zaślepienia; ** opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z fazy zaślepionej.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 13. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.

| Badanie | Kryteria włączenia/randomizacji | Kryteria wykluczenia |
|---------|--|---|
| MDS-004 | <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; ryzyko niskie lub pośrednie-1 wg IPSS*; delecja 5q31 \pm inne nie- | <ul style="list-style-type: none"> proliferacyjna (liczba białych krwinek: $\geq 12\ 000/\mu\text{l}$) przewlekła białaczka mielomonocytoza; neuropatia stopnia ≥ 2; |

| Badanie | Kryteria włączenia/randomizacji | Kryteria wykluczenia |
|---------|---|---|
| | <p>prawidłowości cytogenetyczne;</p> <ul style="list-style-type: none"> • anemia zależna od przetoczeń (brak 8 kolejnych tygodni bez transfuzji w ciągu 16 tygodni przed randomizacją) | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie lenalidomidu; • stosowanie rekombinowanej erytropoetyny, chemioterapii lub innego badanego leku w ciągu ostatnich 28 dni, lub długodziałających czynników stymulujących erytropoezę w ciągu ostatnich 8 tygodni; • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (całkowita liczba neutrofilów <500/μl, liczba płytek krwi <25 000/μl, stężenie kreatyniny w surowicy >2,0 mg/dl, aminotransferazy w surowicy >3,0 [górna granica normy [chyba, że wynikające z nadmiaru żelaza z transfuzji krwi]); • stężenie bilirubiny w surowicy >1,5 mg/dl |

* opis skali w aneksie 13.4.

4.2.4 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.

| Badanie | Pierwszorzędowe punkty końcowe | Drugorzędowe punkty końcowe |
|---------|--|---|
| MDS-004 | <ul style="list-style-type: none"> • niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI, ang. <i>red blood cell transfusion independence</i>) przez ≥26 kolejnych tygodni. | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź erytroidalna;* • czas trwania niezależności od przetoczeń; • odpowiedź cytogenetyczna; • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • progresja do ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. <i>acute myeloid leukemia</i>); • jakość życia; • zdarzenia niepożądane. |

* zmniejszenie konieczności transfuzji.

4.2.5 Charakterystyka populacji

4.2.5.1 Populacja całkowita

Do badania MDS-004 włączono 205 dorosłych chorych uzależnionych od przetoczeń czerwonych krwinek, z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z delecją 5q31. Populację mITT stanowili chorzy z centralnie potwierdzonym MDS

o niskim lub pośrednim-1 ryzyku z delecją 5q31 i udokumentowaną zależnością od przetoczeń, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=139). Szczegółową charakterystykę populacji mITT przedstawiono poniżej.

W populacji mITT mediana wieku chorych wynosiła 69 lat (zakres: 36-86), natomiast kobiety stanowiły 76%. Mediana czasu od diagnozy MDS wynosiła 2,7 roku (zakres: 0,2-17,1). Chorzy wymagali od 1 do 25 jednostek koncentratu krwinek czerwonych do transfuzji w ciągu 8 tygodni (mediana: 6).

U 49% chorych ryzyko oceniono na niskie wg *International Prognostic Scoring System* (IPSS; opis skali w aneksie 13.4), natomiast u 51% - na pośrednie-1. Według WPSS (*WHO prognostic scoring system*, opis skali w aneksie 13.5) u 8% chorych ryzyko oceniono na niskie, u 59% - na pośrednie, zaś u 32% - na wysokie. U żadnego z chorych nie stwierdzono ryzyka bardzo niskiego ani bardzo wysokiego wg WPSS.

W klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej (FAB; opis klasyfikacji w aneksie 13.5) u 11% chorych zakwalifikowano do RA (niedokrwistość oporna na leczenie, ang. *refractory anemia*), 15% chorych - z do RARS (niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, ang. *refractory anemia with ring sideroblasts*), 11% chorych - do RAEB (niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów, ang. *refractory anemia with excess blasts*) i 2% chorych - do CMML (przewlekła białaczka mielomonocytoza, ang. *chronic myelomonocytic leukemia*). W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO; opis klasyfikacji w aneksie 13.7) 11% chorych zakwalifikowano do RA, 3% chorych - do RARS, 12% chorych - do RAEB-1, 3% chorych - do RAEB-2, 3% chorych - do RCMD (cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją, ang. *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*), a 48% chorych - do syndromu 5q.

U 35% chorych stężenie erytropoetyny było ≤ 500 mIU/ml, natomiast u 50% - większe niż 500 mIU/ml. Erytropoetyna była wcześniej stosowana u 52% chorych.

Izolowany karyotyp del 5q31 stwierdzono u 76% chorych. U pozostałych chorych występował karyotyp del 5q31 i co najmniej jedna inna nieprawidłowość.

U większości chorych z populacji mITT (81%) liczba płytek krwi była większa lub równa $150 \times 10^9/l$.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych ramionach pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych w populacji mITT przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych z badania MDS-004 (populacja całkowita, mITT).

| Badanie | Liczba chorych, N | Wiek, lata, mediana (zakres) | Płeć żeńska, n (%) | Czas od diagnozy, lata, mediana (zakres) | Liczba jednostek kkc/8 tyg, mediana (zakres) | Ryzyko niskie wg IPSS,* n (%) | Ryzyko pośrednie-1 wg IPSS,* n (%) | Ryzyko niskie wg WPSS,** n (%) | Ryzyko pośrednie wg WPSS,** n (%) | Ryzyko wysokie wg WPSS,** n (%) |
|----------------|-------------------|------------------------------|--------------------|--|--|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| MDS-004 | | | | | | | | | | |
| LEN 10 mg | 41 | 68 (36-84) | 28 (68) | 2,5 (0,2-14,9) | 6 (2-12) | 20 (49) | 21 (51) | 2 (5) | 26 (63) | 13 (32) |
| LEN 5 mg | 47 | 66 (40-86) | 37 (79) | 2,8 (0,2-17,1) | 7 (1-25)† | 19 (40) | 28 (60) | 7 (15) | 23 (49) | 17 (36) |
| PLA | 51 | 70 (39-85) | 41 (80) | 2,4 (0,2-14,3) | 6 (4-12) | 29 (57) | 22 (43) | 2 (4) | 33 (65) | 15 (29) |

LEN – lenalidomid; PLA – placebo; kkc – koncentrat krwinek czerwonych; IPSS – *International Prognostic Scoring System*; WPSS – *WHO prognostic scoring system*; * opis skali w aneksie 13.4; ** opis skali w aneksie 13.5; † jedynie 2 chorych wymagało podawania 1 jednostki kkc/8 tygodni.

Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych z badania MDS-004 (populacja całkowita, mITT) – cd.

| Badanie | Liczba chorych, N | RA wg FAB,* n (%) | RARS wg FAB,* n (%) | RAEB wg FAB,* n (%) | CMML wg FAB,* n (%) | RA wg WHO,** n (%) | RARS wg WHO,** n (%) | RAEB-1 wg WHO,** n (%) | RAEB-2 wg WHO,** n (%) | RCMD wg WHO,** n (%) | zespół 5q wg WHO,** n (%) |
|----------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|----------------------|------------------------|------------------------|----------------------|---------------------------|
| MDS-004 | | | | | | | | | | | |
| LEN 10 mg | 41 | 28 (68) | 8 (20) | 5 (12) | 0 (0) | 2 (5) | 2 (5) | 4 (5) | 1 (2) | 1 (2) | 16 (39) |
| LEN 5 mg | 47 | 32 (68) | 5 (11) | 7 (15) | 2 (4) | 7 (15) | 0 (0) | 5 (11) | 2 (4) | 2 (4) | 24 (51) |
| PLA | 51 | 35 (69) | 8 (16) | 3 (6) | 1 (2) | 6 (12) | 2 (4) | 7 (14) | 1 (2) | 1 (2) | 27 (53) |

LEN – lenalidomid; PLA – placebo; FAB – klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*); RA – niedokrwistość oporna na leczenie (ang. *refractory anemia*); RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *refractory anemia with ring sideroblasts*); RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (ang. *refractory anemia with excess blasts*); CMML – przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. *chronic myelomonocytic leukemia*); RCMD – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (ang. *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*); * opis klasyfikacji w aneksie 13.5; ** opis klasyfikacji w aneksie 13.7; † klasyfikacja inna lub brak danych dla 1 (2%) chorego w grupie LEN 5 mg i 4 (8%) chorych w grupie PLA; ‡ brak danych dla 15 chorych w grupie LEN 10 mg, 7 chorych w grupie LEN 5 mg i 7 chorych w grupie PLA.

Tab. 17. Charakterystyka populacji chorych z badania MDS-004 (populacja całkowita, mITT) – cd.

| Badanie | Liczba chorych, N | Stężenie EPO ≤500 mIU/ml, n (%) | Stężenie EPO >500 mIU/ml, n (%) | Wcześniej-sze stosowanie EPO, n (%) | Izolowany karyotyp del 5q31, n (%) | Del5q31 + ≥1 inna nieprawidłowość*, n (%) | Całkowita liczba neutrofilii 0,5-1,0×10 ⁹ /l, n (%) | Liczba płytek krwi <150×10 ⁹ /l, n (%) | Liczba płytek krwi 25-50×10 ⁹ /l, n (%) | Liczba płytek krwi ≥150×10 ⁹ /l, n (%) |
|----------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|--|---|--|---|
| MDS-004 | | | | | | | | | | |
| LEN 10 mg | 41 | 14 (34) | 21 (51) | 24 (59) | 33 (80) | 8 (20) | 3 (7) | 8 (20) | 1 (2) | 33 (80) |
| LEN 5 mg | 47 | 13 (28) | 24 (51) | 24 (51) | 35 (74) | 12 (26) | 10 (21) | 11 (23) | 1 (2) | 36 (77) |
| PLA | 51 | 21 (42) | 24 (47) | 24 (47) | 38 (75) | 13 (25) | 3 (6) | 8 (16) | 1 (0) | 43 (84) |

LEN – lenalidomid; PLA – placebo; EPO – erytropoetyna; IU – jednostka międzynarodowa (*International Unit*); * del 5q31 i ≥2 inne nieprawidłowości u 2 chorych z grupy PLA, 2 chorych z grupy LEN 5 mg i 3 chorych z grupy LEN 10 mg.

4.2.5.2 Subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q

Do badania MDS-004 włączono 135 chorych z izolowaną delecją 5q. Szczegółową charakterystykę subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q przedstawiono poniżej.

Chorzy z grupy placebo i lenalidomidu 5 mg, u których nie wystąpiła co najmniej 50% redukcja zapotrzebowania na przetoczenia po 16 tygodniach, lub u których wystąpiło zwiększenie zapotrzebowania na przetoczenia, mogli zmienić leczenie odpowiednio na lenalidomid 5 mg i lenalidomid 10 mg (*crossover*). W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q po 16 tygodniach odpowiednio 84% i 58% chorych z grup placebo i lenalidomidu 5 mg zmieniło leczenie odpowiednio na lenalidomid 5 mg i lenalidomid 10 mg.

W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q mediana wieku chorych wynosiła 69 lat (zakres: 36-86), natomiast kobiety stanowiły 75%. Mediana czasu od diagnozy MDS wynosiła 2,5 roku (zakres: 0,2-29,2). Chorzy wymagali od 1 do 25 jednostek koncentratu krwinek czerwonych do transfuzji w ciągu 8 tygodni (mediana: 6).

U 51% chorych ryzyko oceniono na niskie wg *International Prognostic Scoring System* (IPSS; opis skali w aneksie 13.4), u 28% - na pośrednie-1, natomiast u 3% - na pośrednie-2 (u 18% - brak danych).

W klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej (FAB; opis klasyfikacji w aneksie 13.5) u 53% chorych zakwalifikowano do RA (niedokrwistość oporna na leczenie, ang. *refractory anemia*), 11% chorych – z do RARS (niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, ang. *refractory anemia with ring sideroblasts*), 13% chorych – do RAEB (niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów, ang. *refractory anemia with excess blasts*) i 1% chorych – do CMML (przewlekła białaczka mielomonocytoza, ang. *chronic myelomonocytic leukemia*).

Erytropoetyna była wcześniej stosowana u 55% chorych.

Mediana liczby płytek krwi wynosiła $253 \times 10^9/l$ (zakres: 14,0-1321,0).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych ramionach pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 18. Charakterystyka populacji chorych z badania MDS-004 (subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q, ITT).

| Badanie | Liczba chorych, N | Wiek, lata, mediana (zakres) | Płeć żeńska, n (%) | Czas od diagnozy, lata, mediana (zakres) | Liczba jednostek kkc/8 tyg, mediana (zakres) | Ryzyko niskie wg IPSS,* n (%) | Ryzyko po-średnie-1 wg IPSS,* n (%) | Ryzyko po-średnie-2 wg IPSS,* n (%) | RA wg FAB,** n (%) | RARS wg FAB,** n (%) |
|----------------|-------------------|------------------------------|--------------------|--|--|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|----------------------|
| MDS-004 | | | | | | ‡ | ‡ | ‡ | † | † |
| LEN 10 mg | 47 | 69 (36-86) | 37 (79) | 2,5 (0,2-29,2) | 6 (2-12) | 20 (43) | 13 (28) | 1 (2) | 23 (49) | 5 (11) |
| LEN 5 mg | 43 | 66 (40-86) | 30 (70) | 2,7 (0,6-13,2) | 7 (1-25) | 20 (47) | 16 (37) | 2 (5) | 24 (56) | 4 (9) |
| PLA | 45 | 69 (39-85) | 34 (76) | 2,1 (0,2-14,3) | 6 (4-12) | 29 (64) | 9 (20) | 1 (2) | 25 (56) | 6 (13) |

LEN – lenalidomid; PLA – placebo; kkc – koncentrat krwinek czerwonych; IPSS – *International Prognostic Scoring System*; FAB – klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska; RA – niedokrwistość oporna na leczenie (ang. *refractory anemia*); RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *refractory anemia with ring sideroblasts*); * opis skali w aneksie 13.4; ‡ brak danych dla 13 chorych w grupie LEN 10 mg, 5 chorych w grupie LEN 5 mg i 6 chorych w grupie placebo; ** opis klasyfikacji w aneksie 13.5; † klasyfikacja inna lub brak danych dla 13 chorych w grupie LEN 10 mg, 6 chorych w grupie LEN 5 mg i 9 chorych w grupie PLA.

Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych z badaniem MDS-004 (subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q, ITT) – cd.

| Badanie | Liczba chorych, N | RAEB wg FAB,** n (%) | RAEB-t wg FAB,** n (%) | CMLL wg FAB,** n (%) | Wcześniej-sze stosowanie EPO, n (%) | Całkowita liczba neutrofilii, mediana (zakres), $\times 10^9/l$ | Całkowita liczba płytek krwi, mediana (zakres), $\times 10^9/l$ | Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres), g/dl | <5% blastów w szpiku kostnym, n (%) | $\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym, n (%) |
|----------------|-------------------|----------------------|------------------------|----------------------|-------------------------------------|---|---|--|-------------------------------------|--|
| MDS-004 | | † | † | † | | | | | | |
| LEN 10 mg | 47 | 6 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 28 (60) | 2,1 (0,5-10,7) | 266 (14-579) | 8,4 (6,2-11,2) | 27 (57) | 6 (13) |
| LEN 5 mg | 43 | 8 (19) | 0 (0) | 1 (2) | 22 (51) | 1,8 (0,5-16,0) | 210 (33-1321) | 7,9 (5,7-10,9) | 28 (65) | 8 (19) |
| PLA | 45 | 3 (7) | 1 (2) | 1 (2) | 24 (53) | 2,7 (0,5-7,6) | 291 (38-721) | 8,1 (5,6-10,5) | 32 (71) | 2 (4) |

LEN – lenalidomid; PLA – placebo; FAB – klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska; EPO – erytropoetyna; RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (ang. *refractory anemia with excess blasts*); RAEB-t – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej (ang. *refractory anemia with excess blasts in transformation*); CMLL – przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. *chronic myelomonocytic leukemia*); RCMD – cytopenia

oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (ang. *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*); ** opis klasyfikacji w aneksie 13.5; † klasyfikacja inna lub brak danych dla 13 chorych w grupie LEN 10 mg, 6 chorych w grupie LEN 5 mg i 9 chorych w grupie PLA.

4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania

4.2.6.1 Populacja całkowita

Przyczyny przerwania badania MDS-004 podczas zaślepionej fazy w populacji całkowitej zebrano w poniższej tabeli. Najczęstszą przyczyną przerwania badania był brak odpowiedzi na leczenie.

Tab. 20. Chorzy, którzy nie ukończyli fazy zaślepionej badania, n (%).

| Badanie, randomizowani | Populacja ITT, N | Kontynuacja leczenia w momencie zakończenia fazy zaślepionej,* n (%) | Przerwanie badania, n (%) | Przyczyny przerwania badania | | | | | | | |
|------------------------|------------------|--|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|---|------------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|
| | | | | Brak odpowiedzi na leczenie, n (%) | Progresja choroby, n (%) | Nawrót choroby po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, n (%) | Zdarzenia niepożądane, n (%) | Wycofanie zgody, n (%) | Odstępstwa od protokołu, n (%) | Zgon, n (%) | Inne, n (%) |
| MDS-004 | | | | | | | | | | | |
| LEN 10 mg | 69 | 39 (57) | 22 (32) | 11 (16) | 1 (1) | 0 (0) | 4 (6) | 3 (4) | 0 (0) | 2 (3) | 1 (1) |
| LEN 5 mg | 69 | 23 (33) | 27 (39) | 12 (17) | 3 (4) | 1 (1) | 7 (10) | 1 (1) | 0 (0) | 1 (1) | 2 (3) |
| PLA | 67 | 1 (1) | 11 (16) | 0 (0) | 4 (6) | 0 (0) | 2 (3) | 2 (3) | 1 (1) | 0 (0) | 2 (3) |

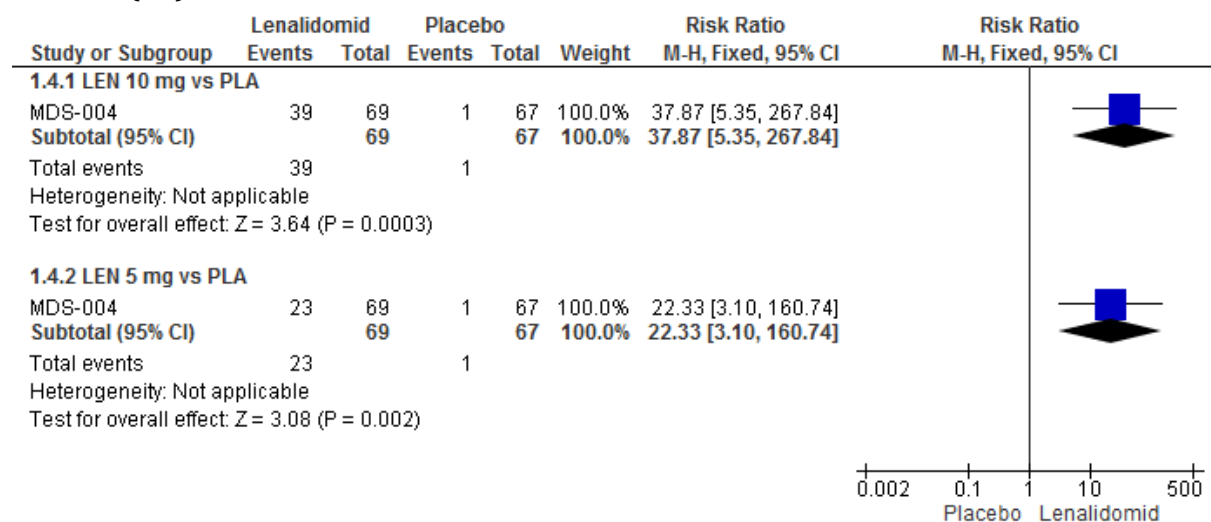
LEN – lenalidomid; PLA – placebo; * odsetki chorych niezmiennych leczenia po 16 tygodniach fazy zaślepionej badania.

W grupach lenalidomidu chorzy istotnie statystycznie częściej kontynuowali leczenie zgodnie z randomizacją w momencie zakończenia zaślepionej fazy niż w grupie placebo (LEN 10 mg: RR=37,87 [95%CI: 5,35; 267,84], p=0,0003; RD=0,55 [95%CI: 0,43; 0,67], p<0,00001; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]; LEN 5 mg: RR=22,33 [95%CI: 3,10; 160,74], p=0,002; RD=0,32 [95%CI: 0,20; 0,43], p<0,00001; NNT_{52 tyg.}=4 [95%CI: 3; 5]).

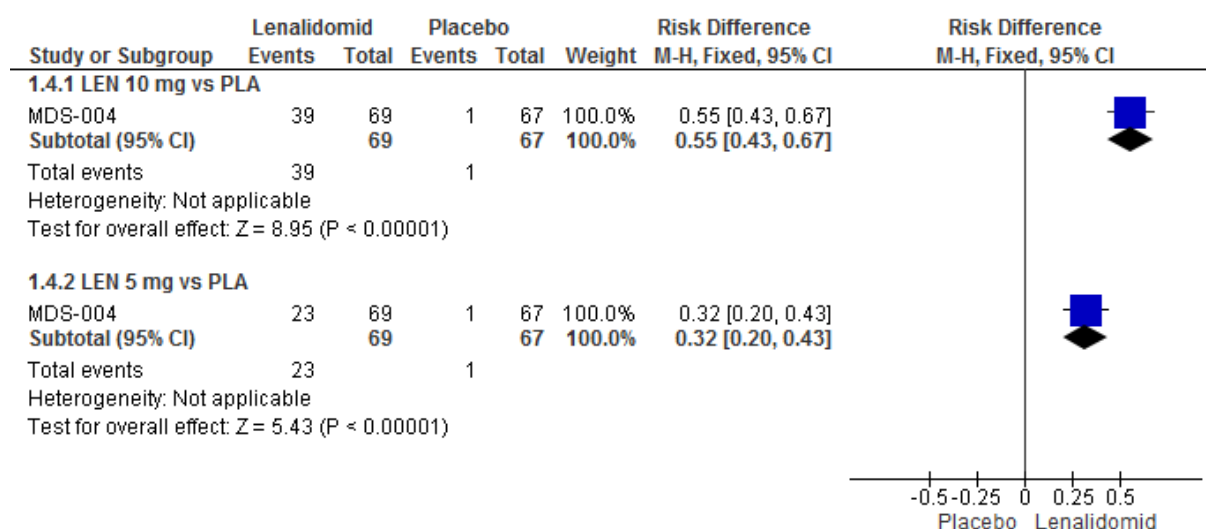
Tab. 21. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie w momencie zakończenia zaślepionej fazy badania MDS-004.

| | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNT [95%CI] |
|------------------|--------------------------------|----------------------|--------|-------------------|----------|-------------|
| LEN 10 mg vs PLA | 69/67 | 37,87 [5,35; 267,84] | 0,0003 | 0,55 [0,43; 0,67] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| LEN 5 mg vs PLA | 69/67 | 22,33 [3,10; 160,74] | 0,002 | 0,32 [0,20; 0,43] | <0,00001 | 4 [3; 5] |

Ryc. 2. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie w momencie zakończenia zaślepionej fazy badania MDS-004 (RR).



Ryc. 3. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie w momencie zakończenia zaślepionej fazy badania MDS-004 (RD).



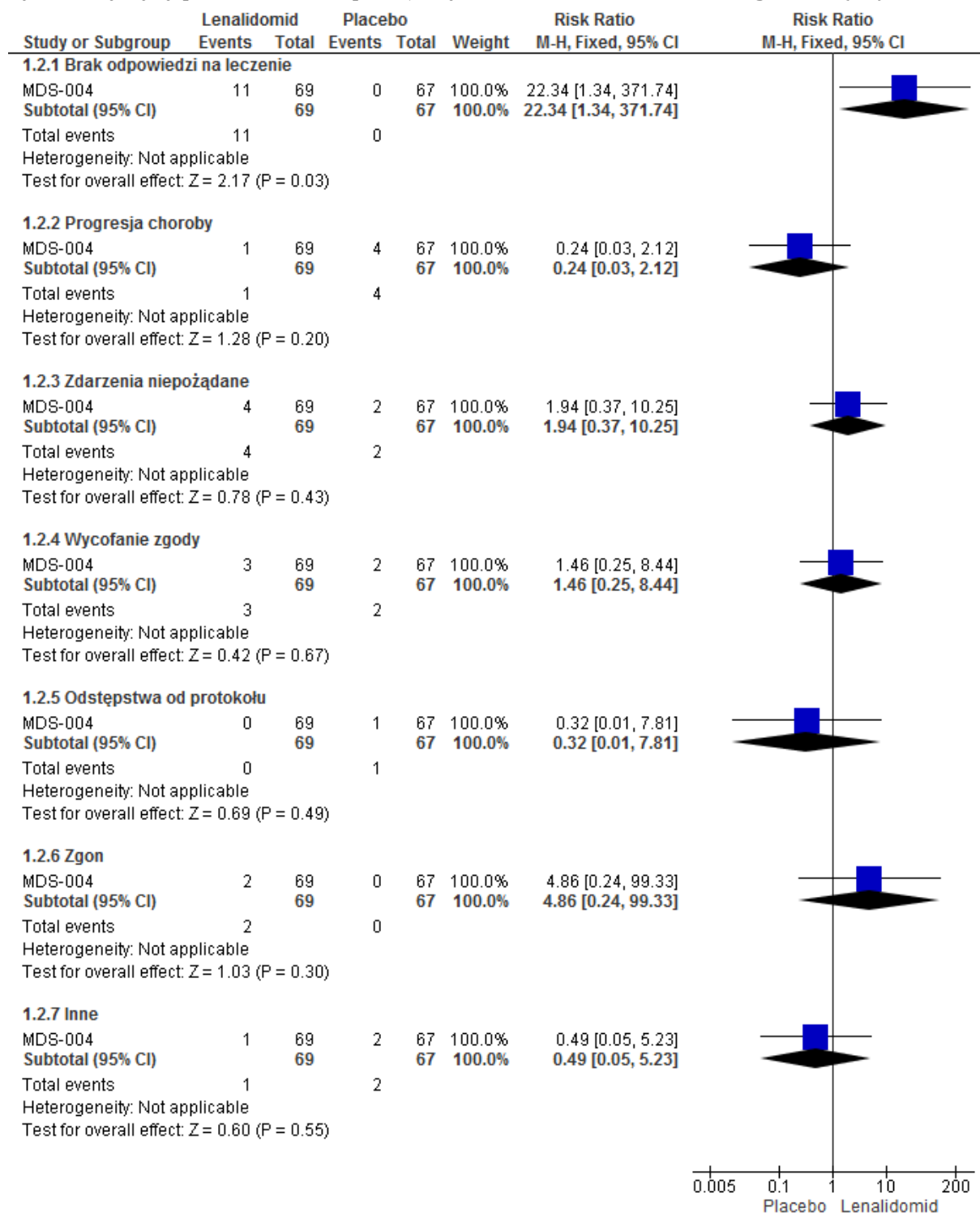
W grupach lenalidomidu chorzy istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo przerywali badanie podczas zaślepionej fazy z powodu braku odpowiedzi na leczenie (LEN 10 mg vs PLA: RR=22,34 [95%CI: 1,34; 371,74], p=0,03; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,25], p=0,0005; NNH_{52 tyg.}=6 [95%CI: 4; 14]; LEN 5 mg vs PLA: RR=24,29 [95%CI: 1,47; 402,15], p=0,03; RD=0,17 [95%CI: 0,08; 0,27], p=0,0002; NNH_{52 tyg.}=5 [95%CI: 3; 12]). U chorych z grupy placebo, u których nie obserwowano odpowiedzi na leczenie, możliwa była kontynuacja badania i zmiana leczenia na lenalidomid w dawce 5 mg.

Tab. 22. Przyczyny przerywania zaślepionej fazy badania MDS-004.

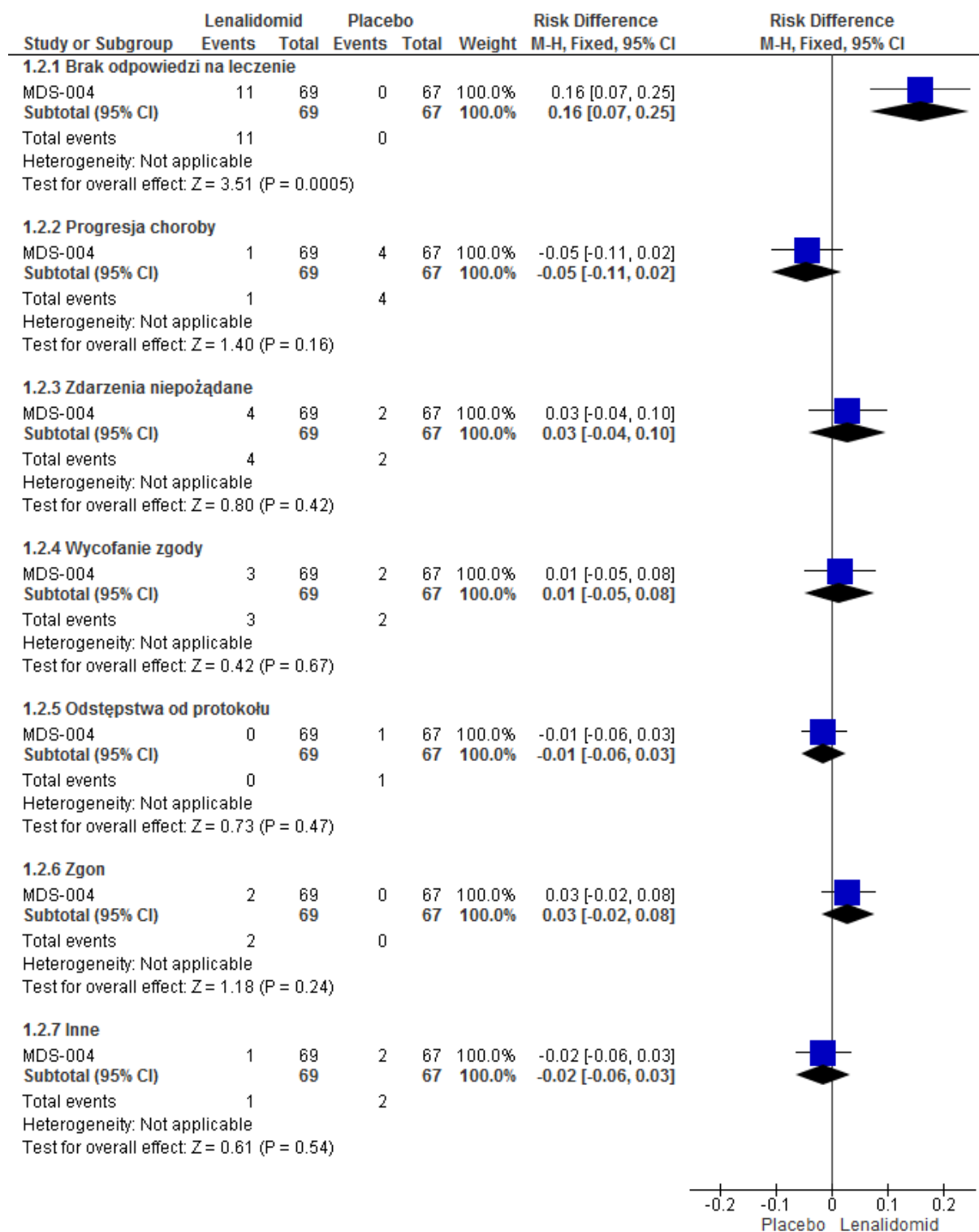
| Przyczyna | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNH [95%CI] |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------|------|---------------------|--------|-------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| Brak odpowiedzi na leczenie | 69/67 | 22,34 [1,34; 371,74] | 0,03 | 0,16 [0,07; 0,25] | 0,0005 | 6 [4; 14] |
| Progresja choroby | 69/67 | 0,24 [0,03; 2,12] | ns | -0,05 [-0,11; 0,02] | ns | na |
| Zdarzenia niepożądane | 69/67 | 1,94 [0,37; 10,25] | ns | 0,03 [-0,04; 0,10] | ns | na |
| Wycofanie zgody | 69/67 | 1,46 [0,25; 8,44] | ns | 0,01 [-0,05; 0,08] | ns | na |
| Odstępstwa od protokołu | 69/67 | 0,32 [0,01; 7,81] | ns | -0,01 [-0,06; 0,03] | ns | na |
| Zgon | 69/67 | 4,86 [0,24; 99,33] | ns | 0,03 [-0,02; 0,08] | ns | na |
| Inne | 69/67 | 0,49 [0,05; 5,23] | ns | -0,02 [-0,06; 0,03] | ns | na |
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| Brak odpowiedzi | 69/67 | 24,29 [1,47; 402,15] | 0,03 | 0,17 [0,08; 0,27] | 0,0002 | 5 [3; 12] |

| Przyczyna | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNH [95%CI] |
|--|--------------------------------|--------------------|----|----------------------|------|-------------|
| wiedzi na leczenie | | | | | | |
| Progresja choroby | 69/67 | 0,73 [0,17; 3,13] | ns | -0,02 [-0,09; 0,06] | ns | na |
| Nawrót choroby po uzyskaniu odp. na leczenie | 69/67 | 2,91 [0,12; 70,30] | ns | 0,01 [-0,03; 0,05] | ns | na |
| Zdarzenia niepożądane | 69/67 | 3,40 [0,73; 15,78] | ns | 0,07 [-0,01; 0,15] | 0,09 | na |
| Wycofanie zgody | 69/67 | 0,49 [0,05; 5,23] | ns | -0,02 [-0,06; 0,03] | ns | na |
| Odstępstwa od protokołu | 69/67 | 0,32 [0,01; 7,81] | ns | -0,01 [-0,06; 0,03] | ns | na |
| Zgon | 69/67 | 2,91 [0,12; 70,30] | ns | 0,01 [-0,03; 0,05] | ns | na |
| Inne | 69/67 | 0,97 [0,14; 6,70] | ns | -0,001 [-0,06; 0,06] | ns | na |

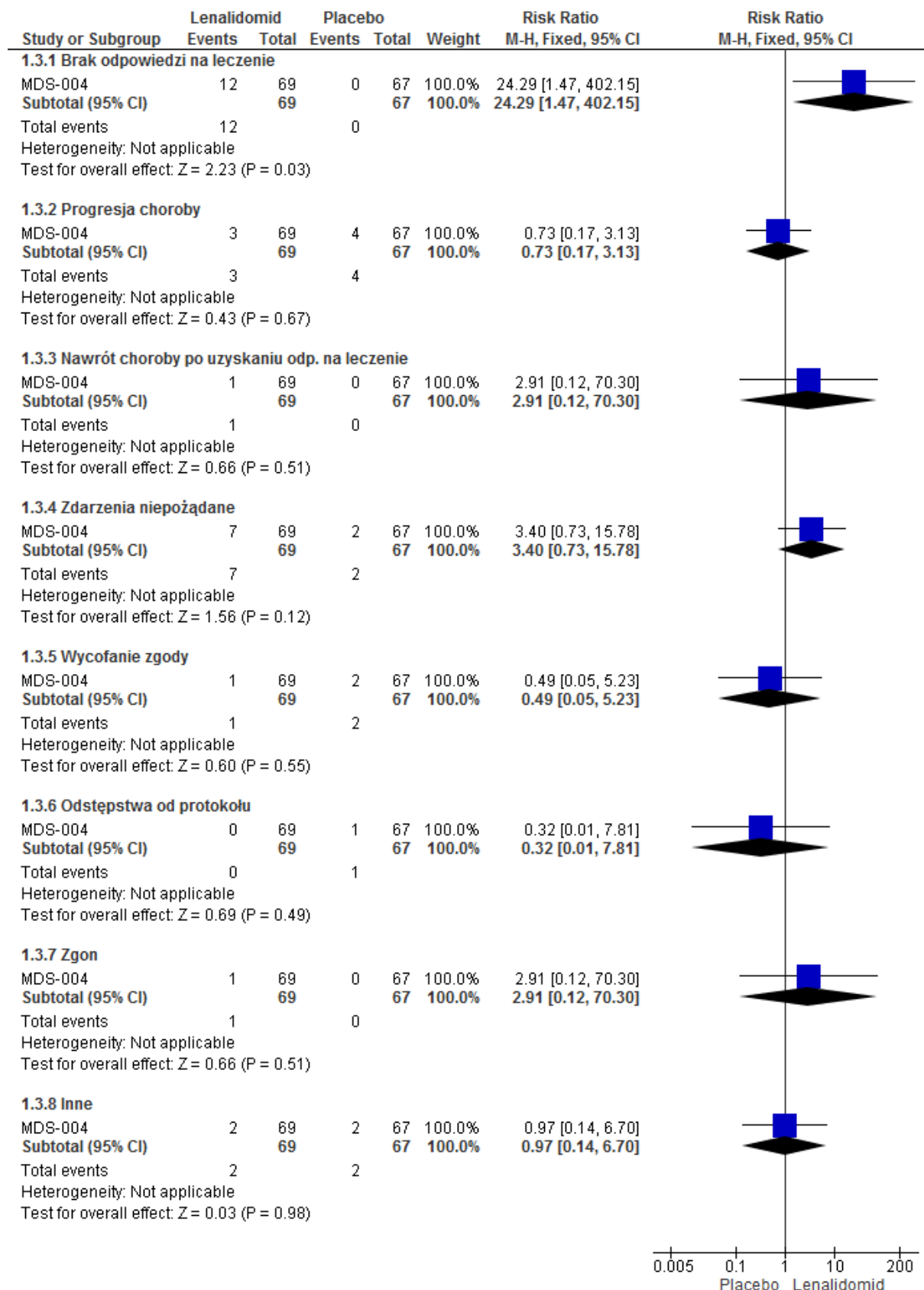
Ryc. 4. Przyczyny przerwania zaślepionej fazy badania MDS-004 – LEN 10 mg vs PLA (RR).



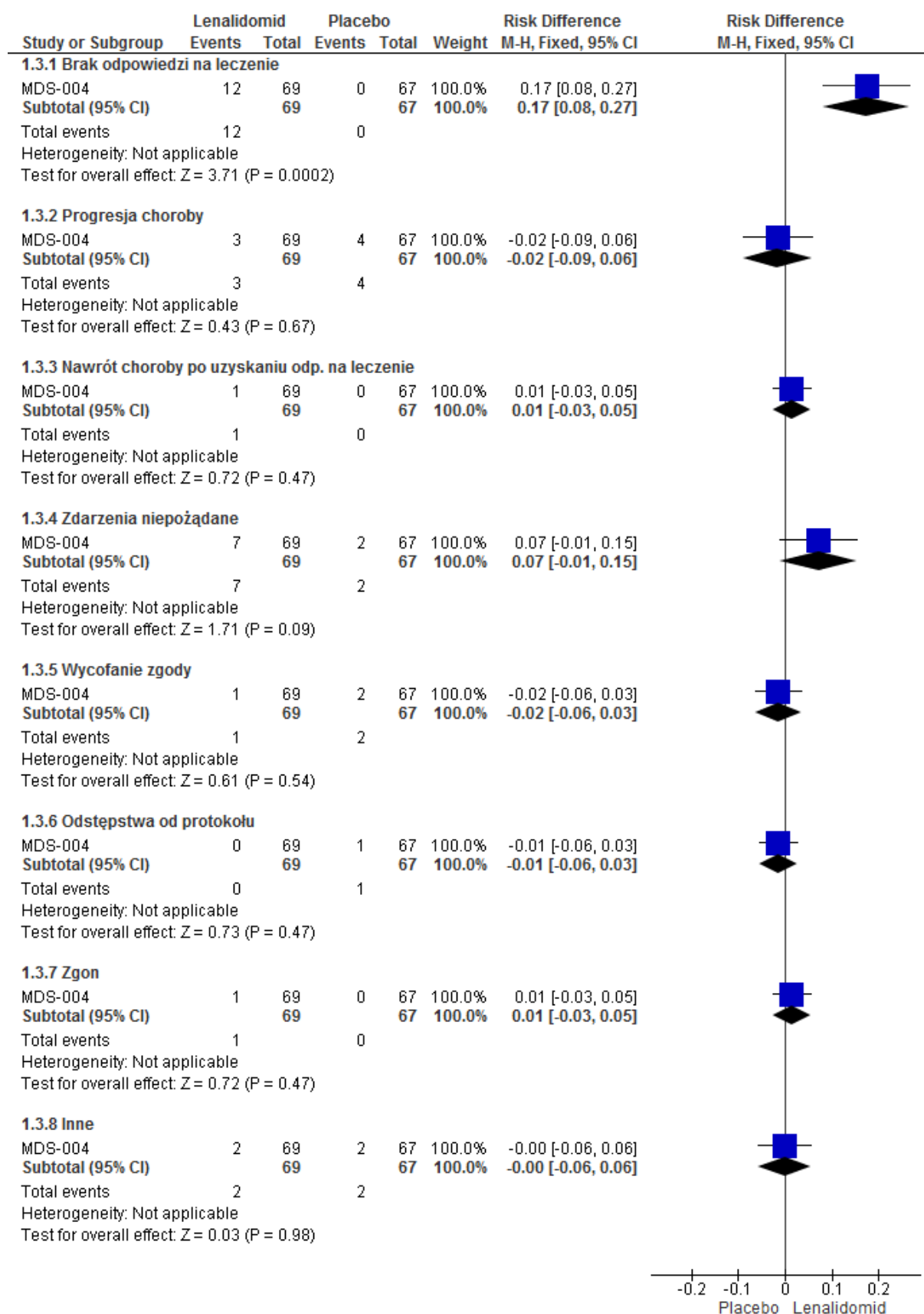
Ryc. 5. Przyczyny przerwania zaślepionej fazy badania MDS-004 – LEN 10 mg vs PLA (RD).



Ryc. 6. Przyczyny przerwania zaślepionej fazy badania MDS-004 – LEN 5 mg vs PLA (RR).



Ryc. 7. Przyczyny przerwania zaślepionej fazy badania MDS-004 – LEN 5 mg vs PLA (RD).



4.2.6.2 Subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q

Brak informacji dotyczącej odsetków chorych, którzy ukończyli zaślepioną fazę badania. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia przedstawiono w rozdziale w rozdziale 6.2.4.

5 Randomizowane badanie kliniczne – populacja całkowita

5.1 Ocena skuteczności

Skuteczność stosowania lenalidomidu w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci delecji 5q, w bezpośrednim porównaniu z placebo dodawanym „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*) oceniano na podstawie wyników 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego MDS-004.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI, ang. *red blood cell – transfusion independence*);
- progresja do ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. *acute myeloid leukemia*);
- zmiana stężenia hemoglobiny;
- odpowiedź cytogenetyczna;
- jakość życia.

Skuteczność w badaniu MDS-004 oceniano w populacji mITT (zmodyfikowana populacja ITT; ang. *modified intent-to-treat*) zdefiniowanej jako chorzy z centralnie potwierdzonym MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku z delecją 5q31 i udokumentowaną zależnością od przetoczeń, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Analiza w populacji ITT (wszystkich chorych randomizowanych) została przeprowadzona w celu potwierdzenia wyników w populacji mITT.

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

Dla parametrów NNT podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Tab. 23. Analiza skuteczności LEN vs PLA – zestawienie wyników.

| Badanie | Liczba chorych w populacji ITT, N | Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia, n (%) | Niezależność od przetoczeń ≥ 26 tyg. w populacji mITT, n (%) / N | Niezależność od przetoczeń ≥ 8 tyg. IWG 2000* w populacji mITT, n (%) / N | Niezależność od przetoczeń ≥ 8 tyg. IWG 2006* w populacji mITT, n (%) / N | Niezależność od przetoczeń ≥ 26 tyg w populacji ITT, n (%) | Niezależność od przetoczeń ≥ 8 tyg. IWG 2000* w populacji ITT, n (%) | Niezależność od przetoczeń ≥ 8 tyg. IWG 2006* w populacji ITT, n (%) |
|----------------|-----------------------------------|--|---|--|--|---|---|---|
| MDS-004 | | | | | | | | |
| LEN 10 mg | 69 | 4 (6) | 23 (56)/41 | 25 (61)/41 | 25 (61)/41 | 38 (55) | 42 (61) | 42 (61) |
| LEN 5 mg | 69 | 2 (3) | 20 (43)/47 | 24 (57)/47 | 24 (57)/47 | 24 (35) | 33 (48) | 33 (48) |
| PLA | 67 | 4 (6) | 3 (6)/51 | 4 (8)/51 | 3 (6)/51 | 4 (6) | 5 (7) | 4 (6) |

LEN – lenalidomid; PLA – placebo; ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); mITT – zmodyfikowana populacja ITT (ang. *modified intent-to-treat*); IWG – *International Working Group*; * opis w aneksie 13.8.

Tab. 24. Analiza skuteczności LEN vs PLA – zestawienie wyników, c.d.

| Badanie | Liczba chorych w populacji ITT, N | Progresja do AML w ciągu 16 tygodni, n (%) | Progresja do AML łącznie*, n (%) | Odpowiedź cytogenetyczna łącznie w populacji mITT,** n (%) / N | Całkowita odpowiedź cytogenetyczna w populacji mITT,** n (%) / N | Progresja cytogenetyczna w populacji mITT,** n (%) / N |
|----------------|-----------------------------------|--|----------------------------------|--|--|--|
| MDS-004 | | | | † | † | |
| LEN 10 mg | 69 | 0 (0) | 15 (22) | 21 (51)/41 | 12 (29)/41 | 8 (24)/34 |
| LEN 5 mg | 69 | 2 (3) | 16 (23) | 12 (26)/47 | 7 (15)/47 | 10 (31)/32 |
| PLA | 67 | 2 (3) | 21 (31) | 0 (0)/51 | 0 (0)/51 | 5 (14)/35 |

LEN – lenalidomid; PLA – placebo; ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); mITT – zmodyfikowana populacja ITT (ang. *modified intent-to-treat*); AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); * podczas fazy zaśleпionej i otwartej badania MDS-004; ** opis w aneksie 13.9; † brak podanej liczebności populacji – założono liczebność populacji mITT.

5.1.1 Niezależność od przetoczeń

Niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 26 tygodni (pierwszorzędowy punkt końcowy), oceniana w populacji mITT, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=9,54 [95%CI: 3,08; 29,54], $p < 0,0001$; RD=0,50 [95%CI: 0,34; 0,67], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]). W grupie lenalidomidu 10 mg częstości występowania niezależności od przetoczeń trwającej ≥ 8 tygodni, zarówno według *International Working Group* (IWG) 2000, jak i wg IWG 2006 (opis w aneksie 13.8), były istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=7,77 [95%CI: 2,94; 20,55], $p < 0,0001$; RD=0,53 [95%CI: 0,36; 0,70], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3] oraz RR=10,37 [95%CI: 3,37; 31,92], $p < 0,0001$; RD=0,55 [95%CI: 0,39; 0,71], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]).

Niezależność od przetoczeń oceniana w populacji ITT dla porównania lenalidomidu 10 mg vs placebo potwierdziła wyniki otrzymane w populacji mITT (odpowiednio: RR=9,22 [95%CI: 3,48; 24,43], $p < 0,00001$; RD=0,49 [95%CI: 0,36; 0,62], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 3]; RR=8,16 [95%CI: 3,44; 19,36], $p < 0,00001$; RD=0,53 [95%CI: 0,40; 0,67], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3] oraz RR=10,20 [95%CI: 3,87; 26,87], $p < 0,00001$; RD=0,55 [95%CI: 0,42; 0,68], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]).

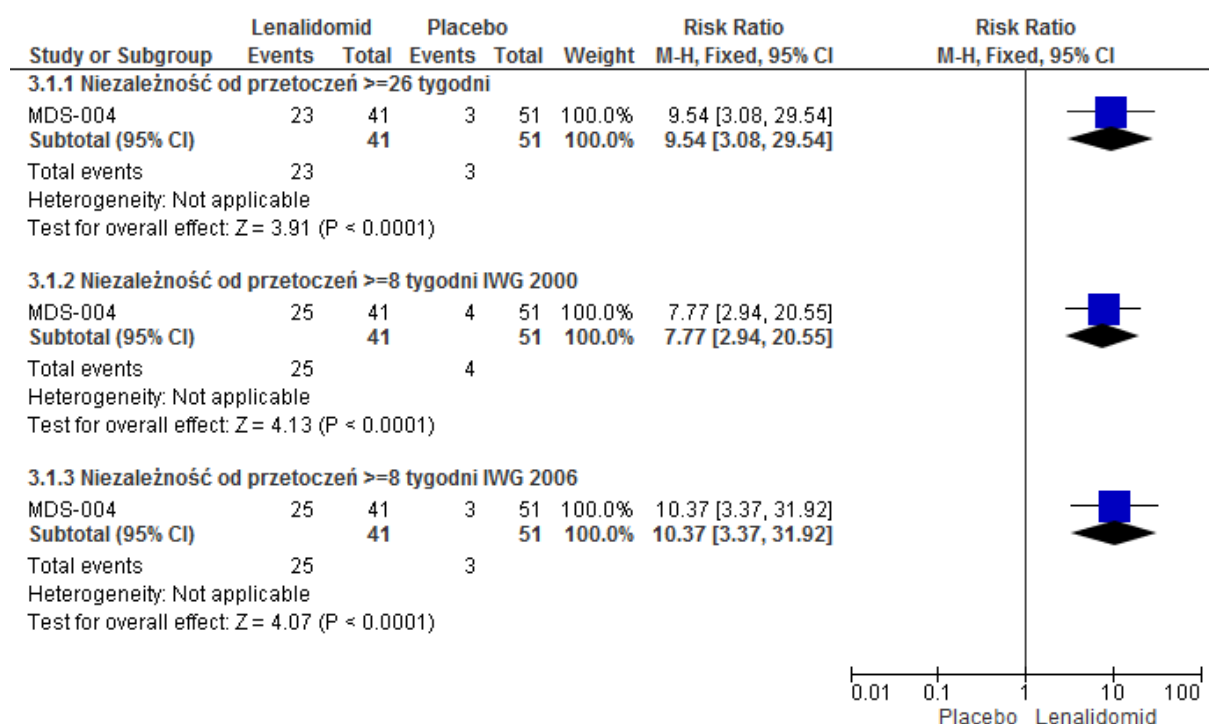
Niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 26 tygodni, oceniana w populacji mITT, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR=7,23 [95%CI: 2,30; 22,78], $p = 0,0007$; RD=0,37 [95%CI: 0,21; 0,52], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 5]). W grupie lenalidomidu 5 mg częstości występowania niezależności od przetoczeń trwającej ≥ 8 tygodni, zarówno według *International Working Group* (IWG) 2000, jak i wg IWG 2006 (opis w aneksie 13.8), były istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=6,51 [95%CI: 2,44; 17,37], $p = 0,0002$; RD=0,43 [95%CI: 0,27; 0,59], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4] oraz RR=8,68 [95%CI: 2,80; 26,95]; $p = 0,0002$; RD=0,45 [95%CI: 0,29; 0,61], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]).

Niezależność od przetoczeń oceniana w populacji ITT dla porównania lenalidomidu 5 mg vs placebo potwierdziła wyniki otrzymane w populacji mITT (odpowiednio: RR=5,83 [95%CI: 2,14; 15,90]; $p = 0,0006$; RD=0,29 [95%CI: 0,16; 0,41], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7]; RR=6,41 [95%CI: 2,66; 15,43], $p < 0,0001$; RD=0,40 [95%CI: 0,27; 0,54], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4] oraz RR=8,01 [95%CI: 3,00; 21,38], $p < 0,0001$; RD=0,42 [95%CI: 0,29; 0,55], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]).

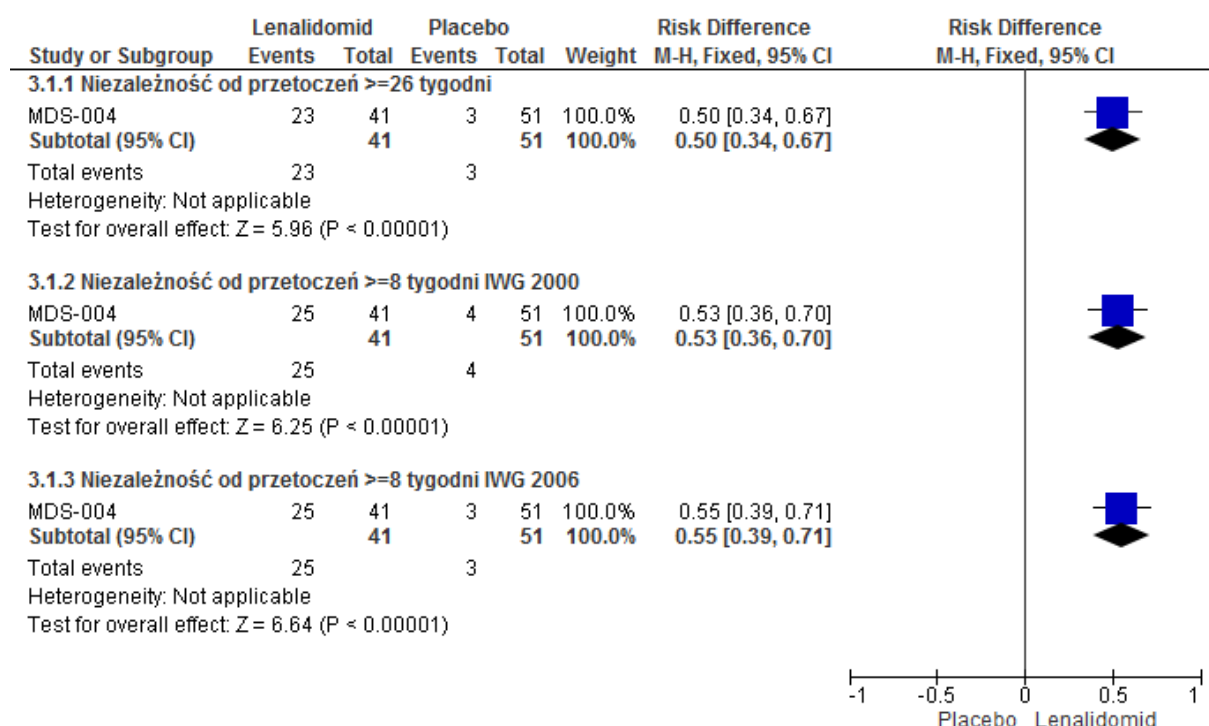
Tab. 25. Analiza skuteczności LEN vs PLA. Niezależność od przetoczeń.

| | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNT [95%CI] |
|---|--------------------------------|---------------------|----------|-------------------|----------|-------------|
| LEN 10 mg vs PLA – populacja mITT | | | | | | |
| Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg. | 41/51 | 9,54 [3,08; 29,54] | <0,0001 | 0,50 [0,34; 0,67] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2000 | 41/51 | 7,77 [2,94; 20,55] | <0,0001 | 0,53 [0,36; 0,70] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2006 | 41/51 | 10,37 [3,37; 31,92] | <0,0001 | 0,55 [0,39; 0,71] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| LEN 10 mg vs PLA – populacja ITT | | | | | | |
| Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg. | 69/67 | 9,22 [3,48; 24,43] | <0,00001 | 0,49 [0,36; 0,62] | <0,00001 | 3 [2; 3] |
| Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2000 | 69/67 | 8,16 [3,44; 19,36] | <0,00001 | 0,53 [0,40; 0,67] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2006 | 69/67 | 10,20 [3,87; 26,87] | <0,00001 | 0,55 [0,42; 0,68] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| LEN 5 mg vs PLA – populacja mITT | | | | | | |
| Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg. | 47/51 | 7,23 [2,30; 22,78] | 0,0007 | 0,37 [0,21; 0,52] | <0,00001 | 3 [2; 5] |
| Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2000 | 47/51 | 6,51 [2,44; 17,37] | 0,0002 | 0,43 [0,27; 0,59] | <0,00001 | 3 [2; 4] |
| Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2006 | 47/51 | 8,68 [2,80; 26,95] | 0,0002 | 0,45 [0,29; 0,61] | <0,00001 | 3 [2; 4] |
| LEN 5 mg vs PLA – populacja ITT | | | | | | |
| Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg. | 69/67 | 5,83 [2,14; 15,90] | 0,0006 | 0,29 [0,16; 0,41] | <0,00001 | 4 [3; 7] |
| Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2000 | 69/67 | 6,41 [2,66; 15,43] | <0,0001 | 0,40 [0,27; 0,54] | <0,00001 | 3 [2; 4] |
| Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2006 | 69/67 | 8,01 [3,00; 21,38] | <0,0001 | 0,42 [0,29; 0,55] | <0,00001 | 3 [2; 4] |

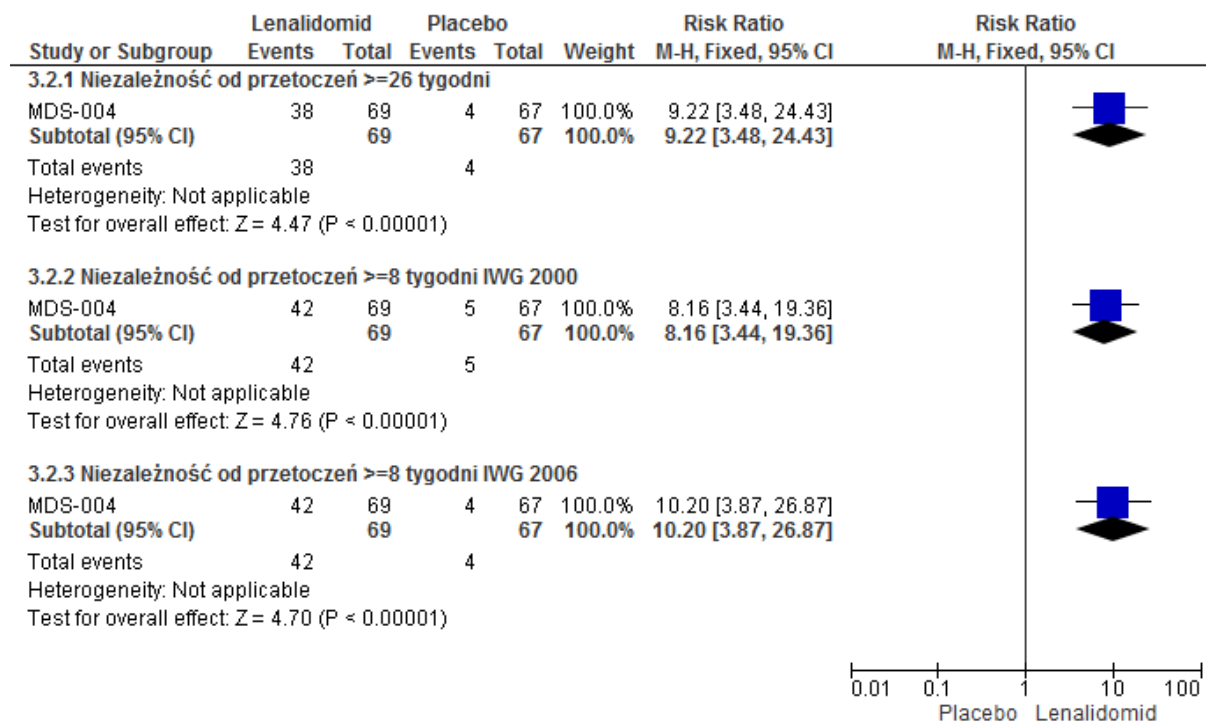
Ryc. 8. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji mITT (RR).



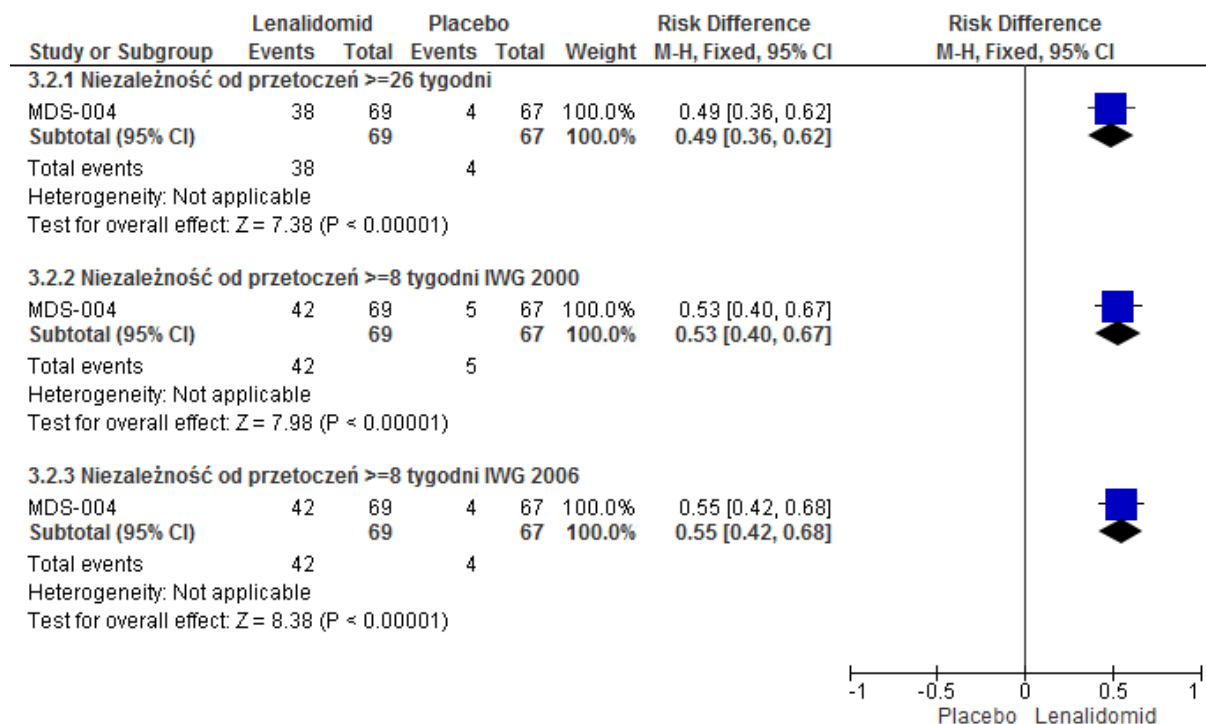
Ryc. 9. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji mITT (RD).



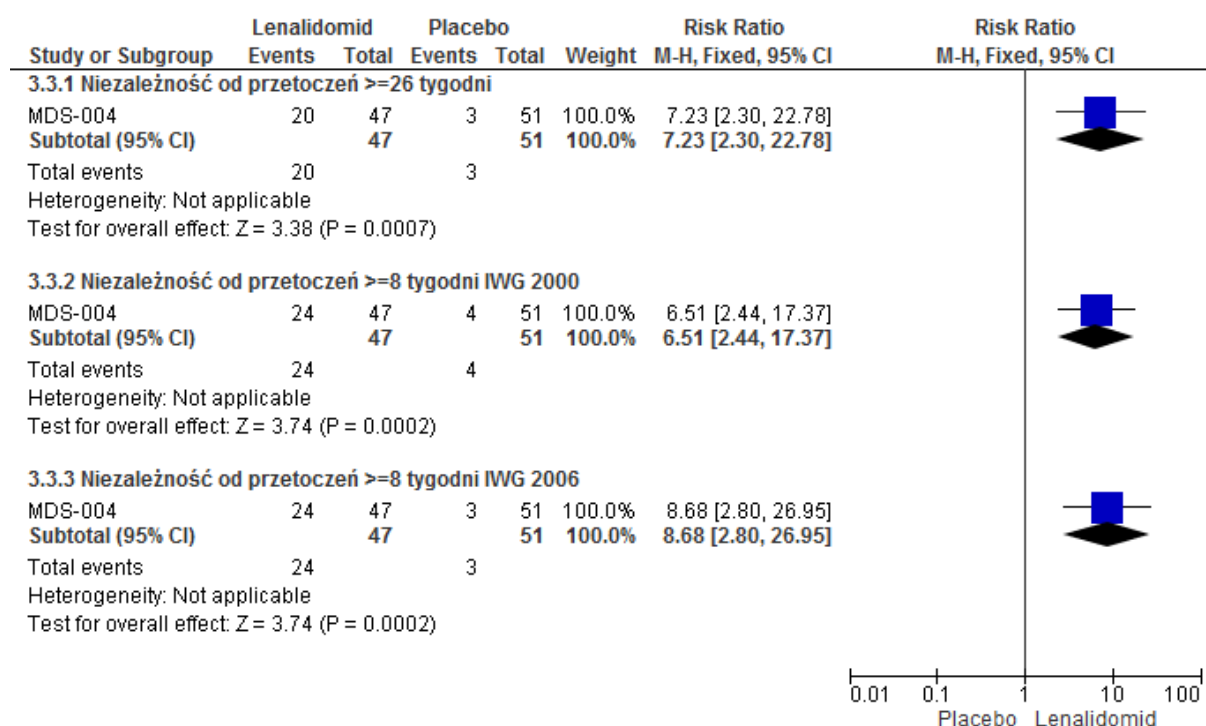
Ryc. 10. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji ITT (RR).



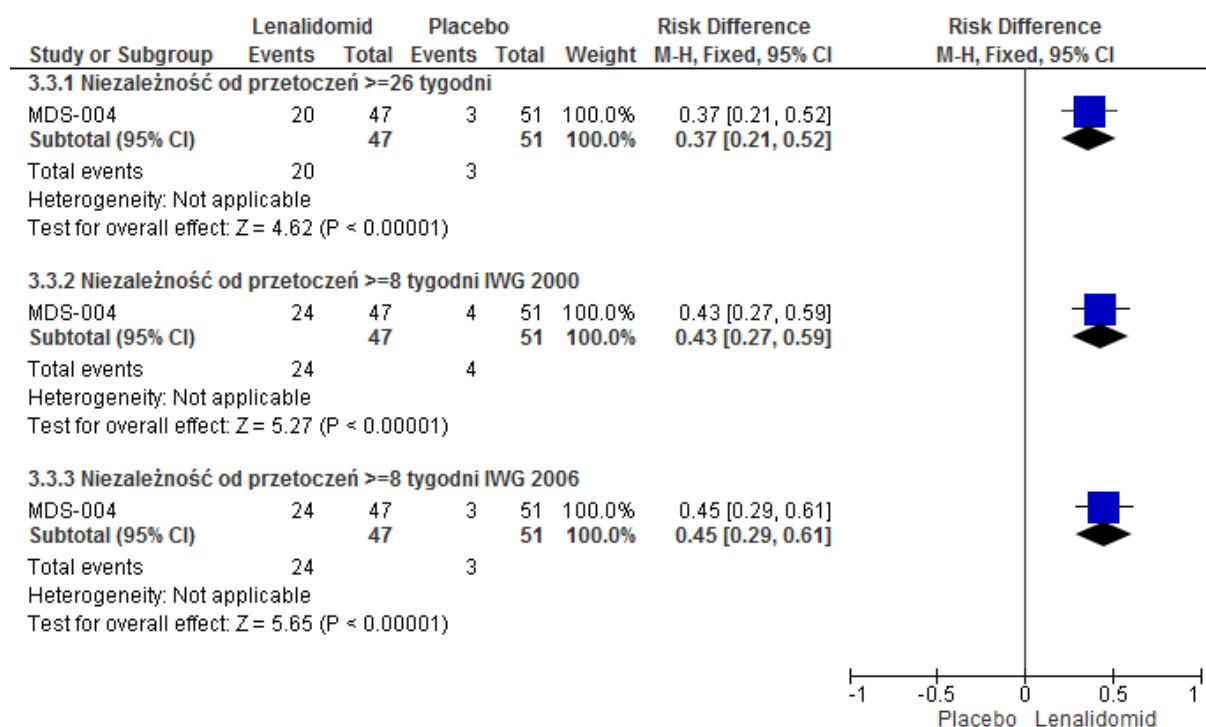
Ryc. 11. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji ITT (RD).



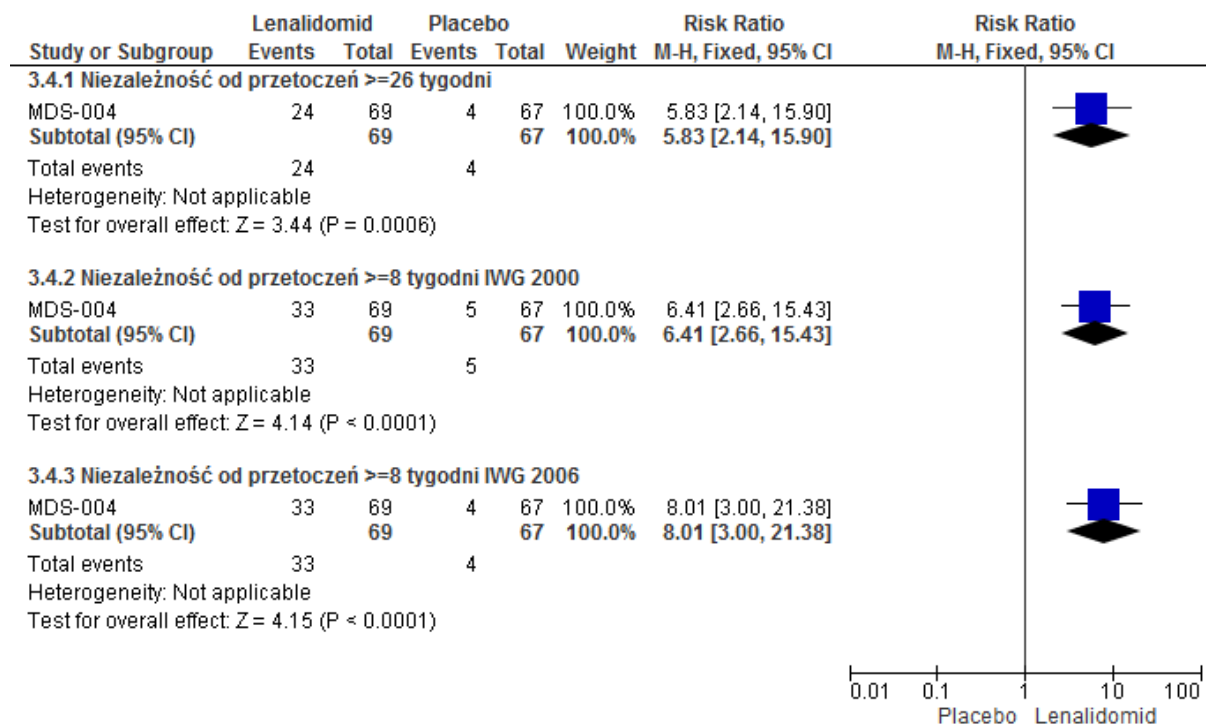
Ryc. 12. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji mITT (RR).



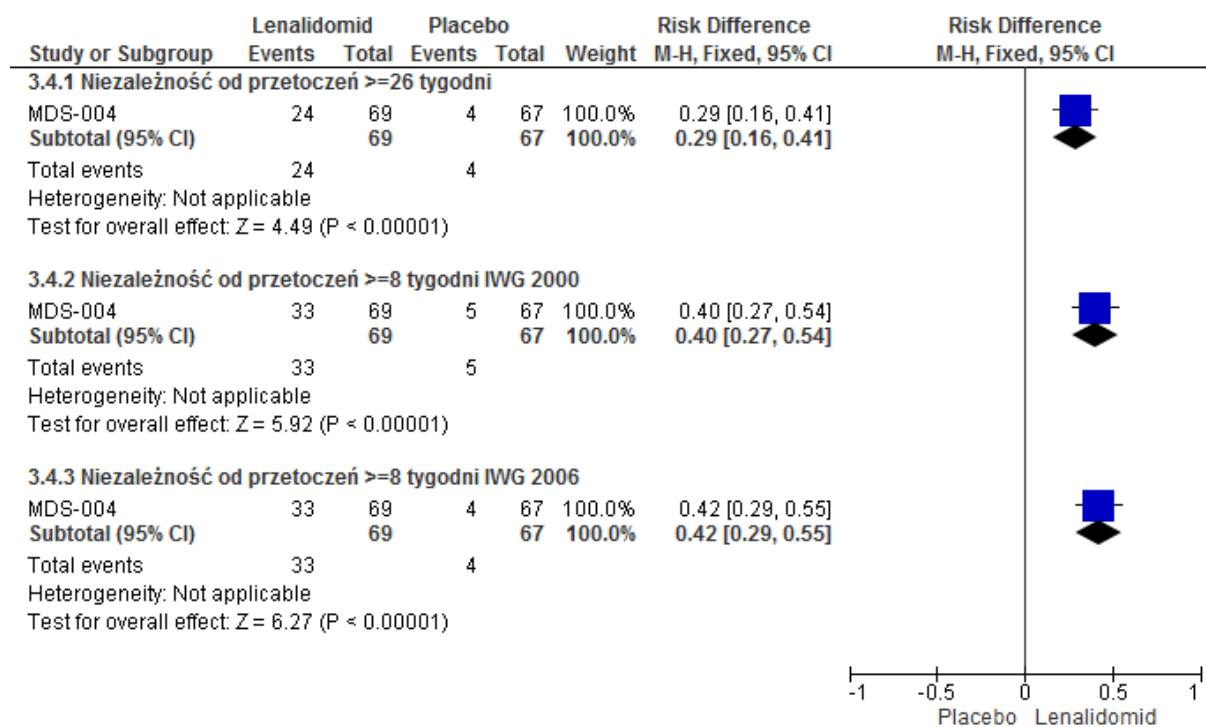
Ryc. 13. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji mITT (RD).



Ryc. 14. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji ITT (RR).



Ryc. 15. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji ITT (RD).



5.1.2 Czas do wystąpienia niezależności od przetoczeń

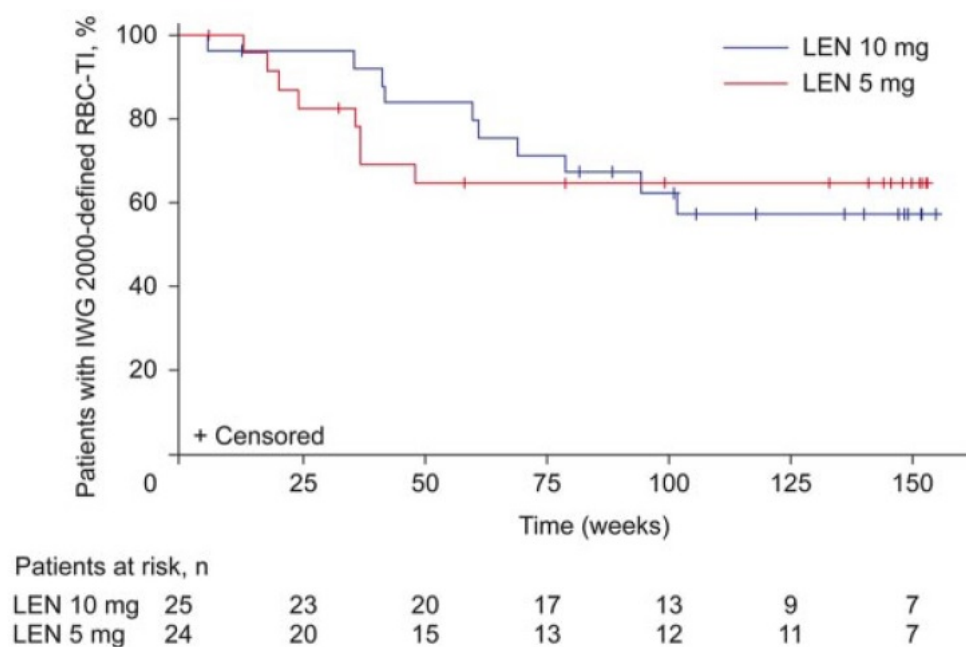
Spośród chorych, którzy uzyskali niezależność od przetoczeń trwającą ≥26 tygodni podczas stosowania lenalidomidu (grupy LEN 10 mg i LEN 5 mg) początek odpowiedzi na

leczenie u 48,8% chorych obserwowano podczas pierwszego cyklu, u 37,2% - podczas drugiego cyklu, u 9,3% - podczas trzeciego cyklu, natomiast u 4,7% - podczas czwartego cyklu.

5.1.3 Czas trwania niezależności od przetoczeń

Mediany czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 8 tygodni wg IWG 2000 oraz czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 26 tygodni nie zostały osiągnięte w badaniu. Na poniższym wykresie przedstawiono odsetki chorych, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń podczas zaślepionej fazy badania MDS-004.

Ryc. 1. Czas trwania niezależności od przetoczeń w grupach LEN 10 mg i LEN 5 mg w populacji mITT w badaniu MDS-004 (źródło: Fenaux 2011).²⁰



5.1.4 Przeżycie całkowite

Mediana czasu obserwacji chorych pod kątem przeżycia całkowitego wynosiła 36,9 miesiąca (zakres: 0,4-57,7) w grupie lenalidomidu 10 mg, 35,5 miesiąca (zakres: 1,9-59,4) w grupie lenalidomidu 5 mg i 35,9 miesiąca (zakres: 2,1-56,5) w grupie placebo.

Zgon wystąpił łącznie u 101 chorych (w grupach LEN 10 mg, LEN 5 mg i PLA). W tym u 10 chorych w ciągu 30 dni po zakończeniu stosowania leczenia.

Częstości występowania zgonu w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=0,97 [95%CI: 0,25; 3,73], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,08; 0,08], p=ns; NNT=na) oraz w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (RR=0,49 [95%CI: 0,09; 2,56], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; NNT=na).

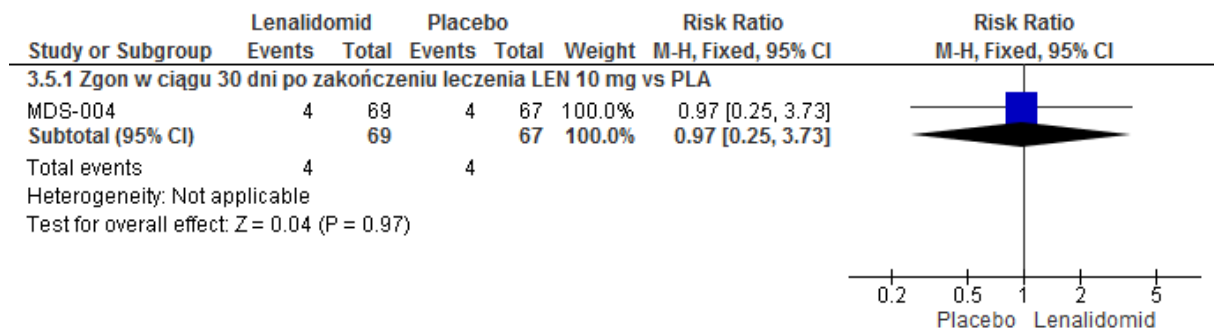
Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 44,5 miesiąca [95%CI: 35,5; nie osiągnięto] w grupie lenalidomidu 10 mg, $\geq 35,3$ miesiąca [95%CI: 24,6; nie osiągnięto] w grupie lenalidomidu 5 mg oraz 42,4 miesiąca [95%CI: 31,9; nie osiągnięto] w grupie placebo.

Odsetek chorych przeżywających 3 lata w grupach lenalidomidu łącznie (LEN 10 mg i LEN 5 mg) wynosił 56,5%.

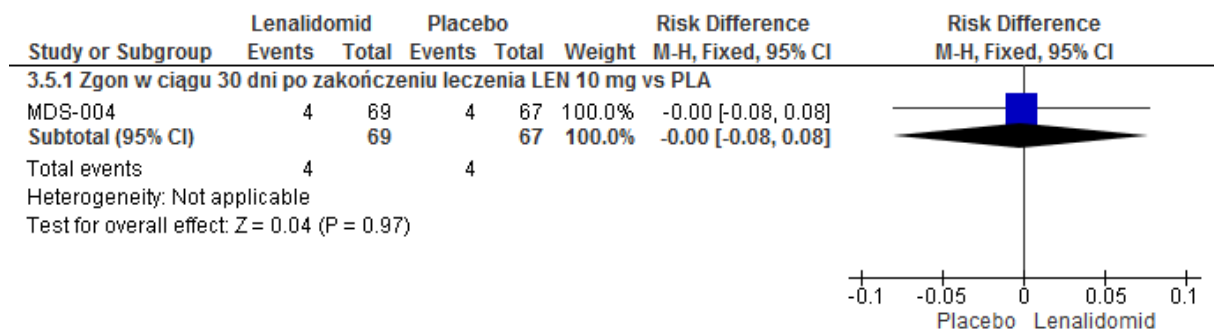
Tab. 26. Analiza skuteczności LEN vs PLA. Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia.

| | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNT [95%CI] |
|--|--------------------------------|-------------------|----|----------------------|----|-------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia | 69/67 | 0,97 [0,25; 3,73] | ns | -0,002 [-0,08; 0,08] | ns | na |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia | 69/67 | 0,49 [0,09; 2,56] | ns | -0,03 [-0,10; 0,04] | ns | na |

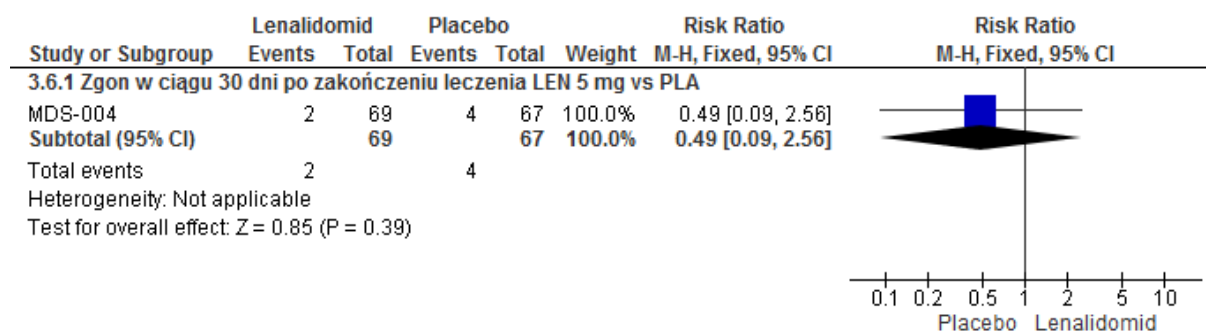
Ryc. 16. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia (RR).



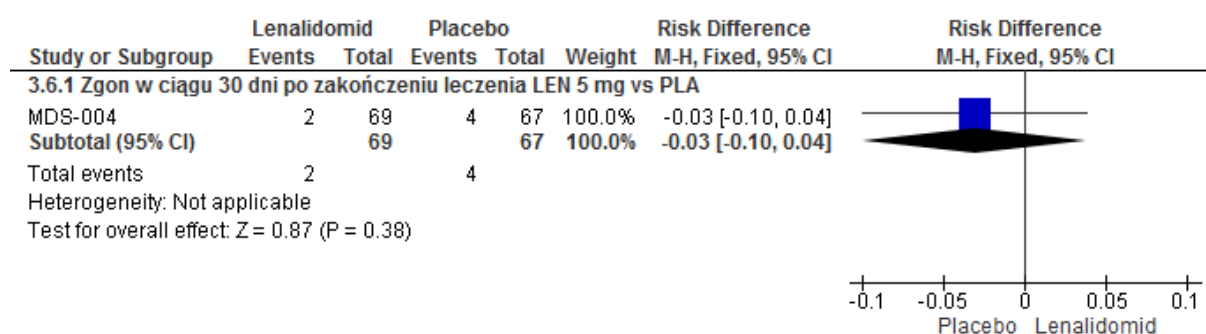
Ryc. 17. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia (RD).



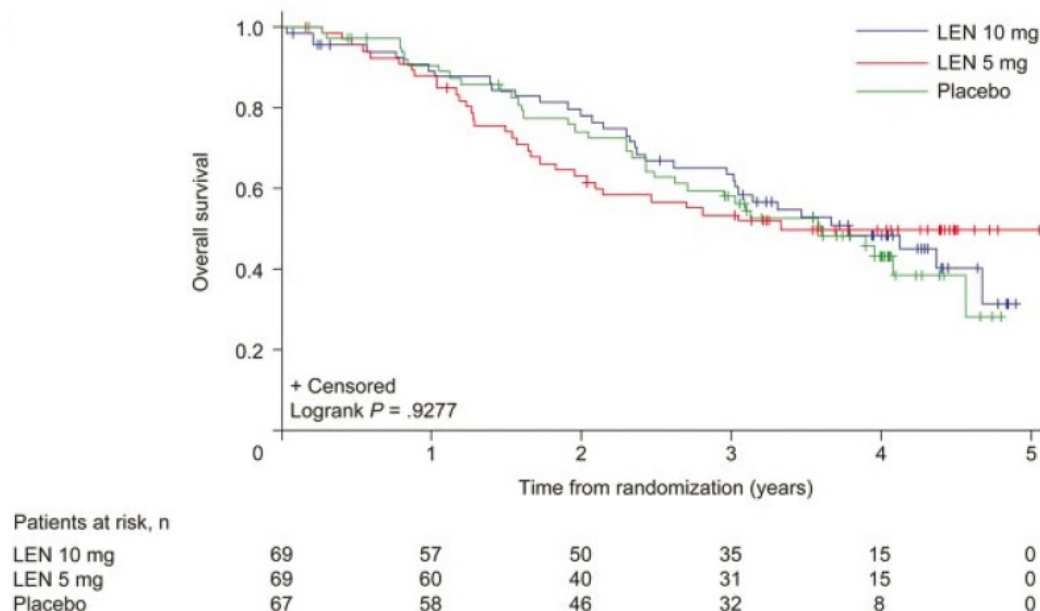
Ryc. 18. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia (RR).



Ryc. 19. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia (RD).



Ryc. 2. Przeżycie całkowite w badaniu MDS-004 (źródło: Fenaux 2011).²⁰



5.1.5 Progresja do ostrej białaczki szpikowej

Mediana czasu obserwacji chorych pod kątem progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) wynosiła 30,9 miesiąca (zakres: 2,1-56,5 miesiąca) w grupie placebo, 31,8 miesiąca (zakres: 0,8-59,4) w grupie lenalidomidu 5 mg oraz 36,1 miesiąca (zakres: 0,4-57,7) w grupie lenalidomidu 10 mg.

Ryzyko wystąpienia progresji do AML w obu grupach lenalidomidu (10 mg i 5 mg) wynosiło 16,8% [95%CI: 9,8; 23,7] w ciągu 2 lat oraz 25,1% [95%CI: 17,1; 33,1] w ciągu 3 lat.

Progresja do ostrej białaczki szpikowej w ciągu 16 tygodni występowała częściej w grupie placebo niż w grupie lenalidomidu 10 mg i grupie lenalidomidu 5 mg, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=0,19 [95%CI: 0,01; 3,97], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns; NNT=na oraz RR=0,97 [95%CI: 0,14; 6,70], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,06; 0,06], p=ns; NNT=na).

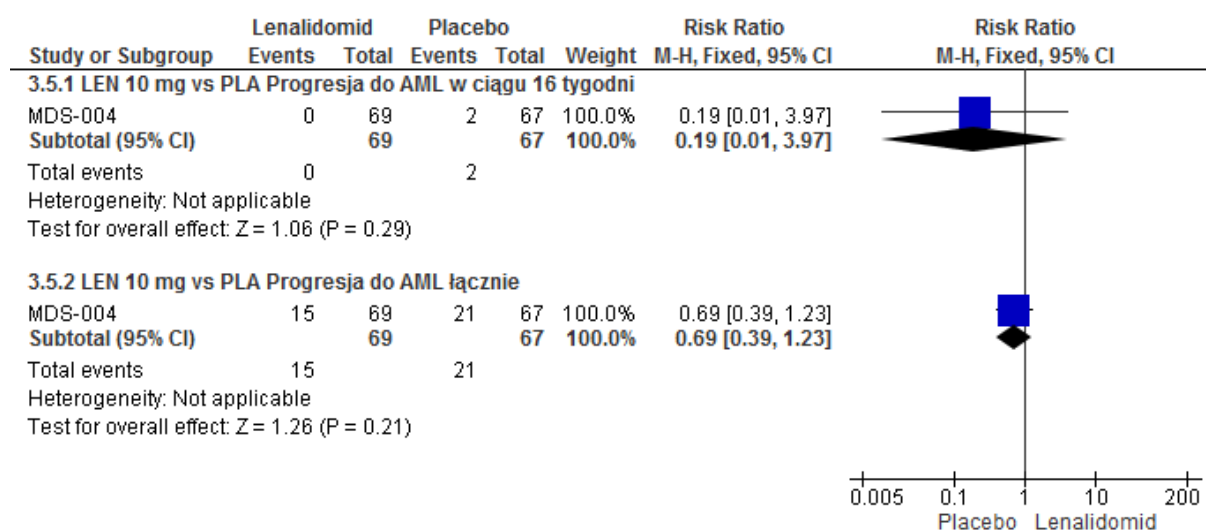
Częstości występowania progresji do ostrej białaczki szpikowej łącznie podczas fazy zaślepionej i otwartej badania MDS-004 były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=0,69 [95%CI: 0,39; 1,23], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,24; 0,05], p=ns; NNT=na) oraz w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (RR=0,74 [95%CI: 0,42; 1,29], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,23; 0,07], p=ns; NNT=na). Należy jednak zaznaczyć, że grupa placebo zawiera 56 chorych (83,6%) którzy po 16 tygodniach zmienili terapię na lenalidomid 5 mg.

Tab. 27. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Progresja do AML.

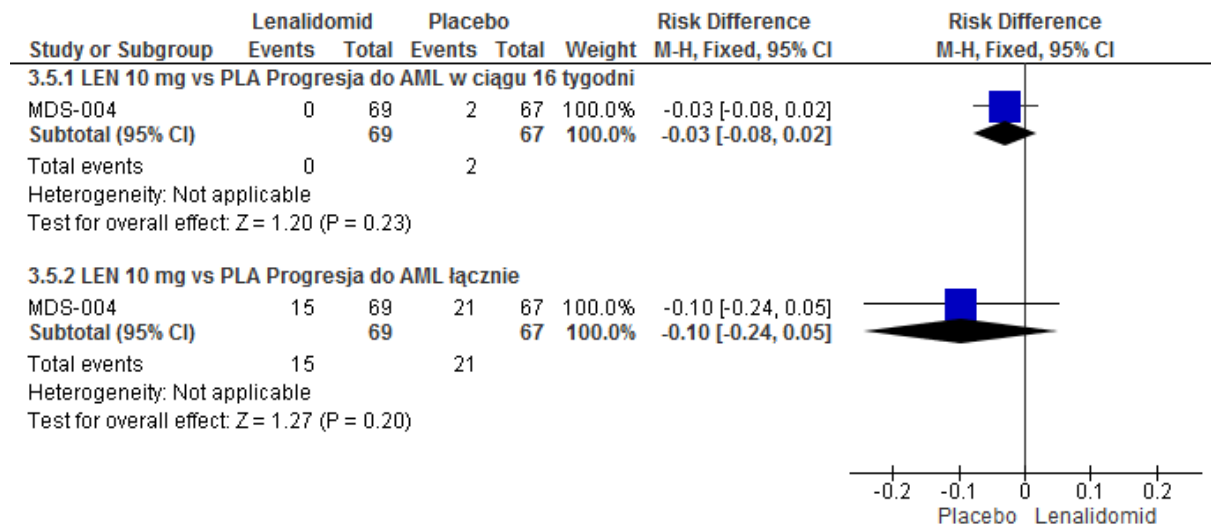
| | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNT [95%CI] |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------|----|----------------------|----|-------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| Progresja do AML w ciągu 16 tygodni | 69/67 | 0,19 [0,01; 3,97] | ns | -0,03 [-0,08; 0,02] | ns | na |
| Progresja do AML łącznie* | 69/67 | 0,69 [0,39; 1,23] | ns | -0,10 [-0,24; 0,05] | ns | na |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| Progresja do AML w ciągu 16 tygodni | 69/67 | 0,97 [0,14; 6,70] | ns | -0,001 [-0,06; 0,06] | ns | na |
| Progresja do AML łącznie* | 69/67 | 0,74 [0,42; 1,29] | ns | -0,08 [-0,23; 0,07] | ns | na |

* podczas fazy zaślepionej i otwartej badania MDS-004.

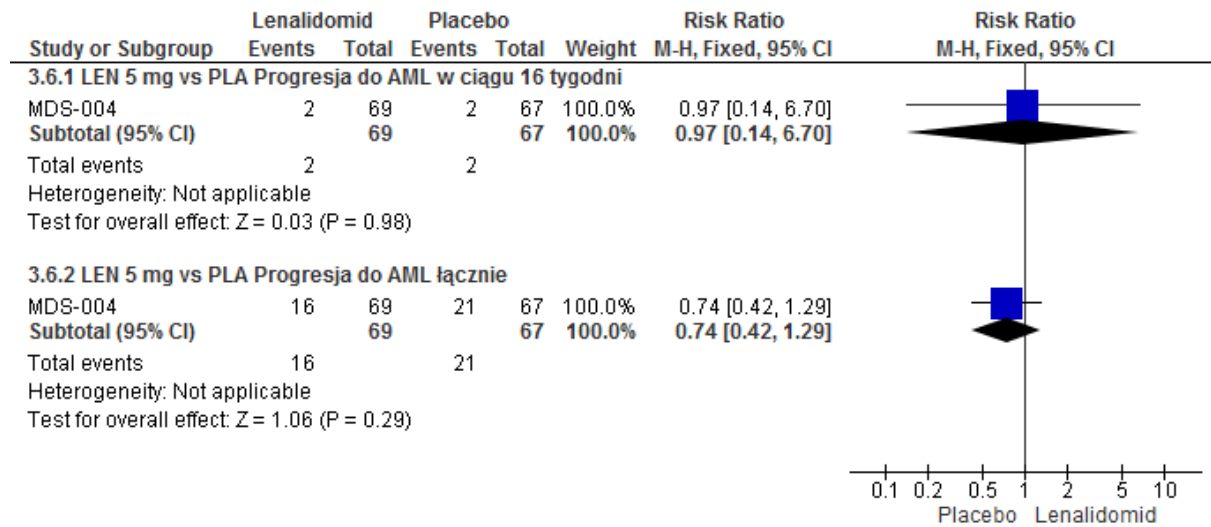
Ryc. 20. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Progresja do AML (RR).



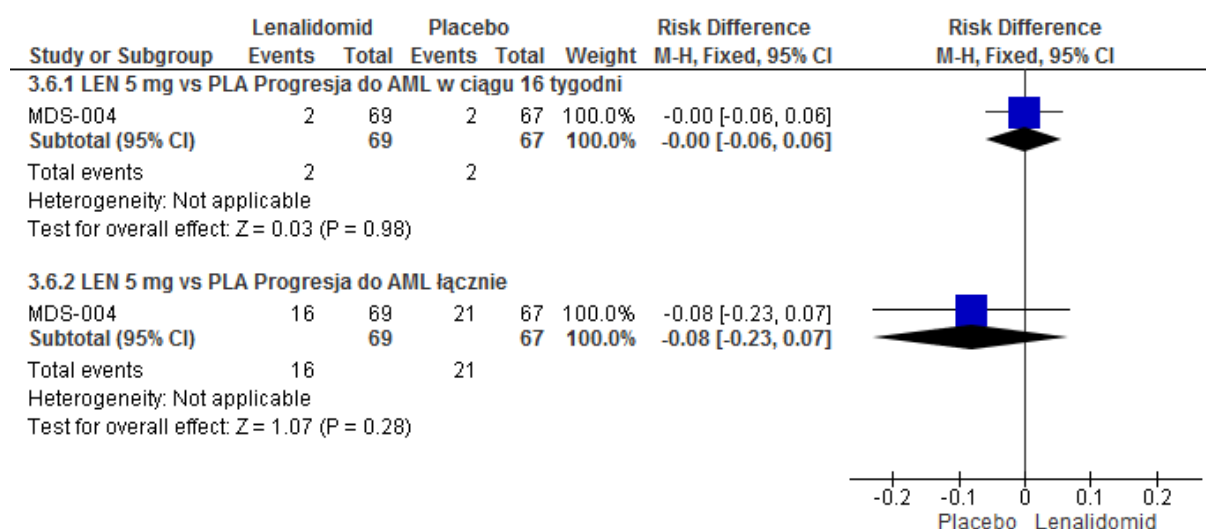
Ryc. 21. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Progresa do AML (RD).



Ryc. 22. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Progresa do AML (RR).



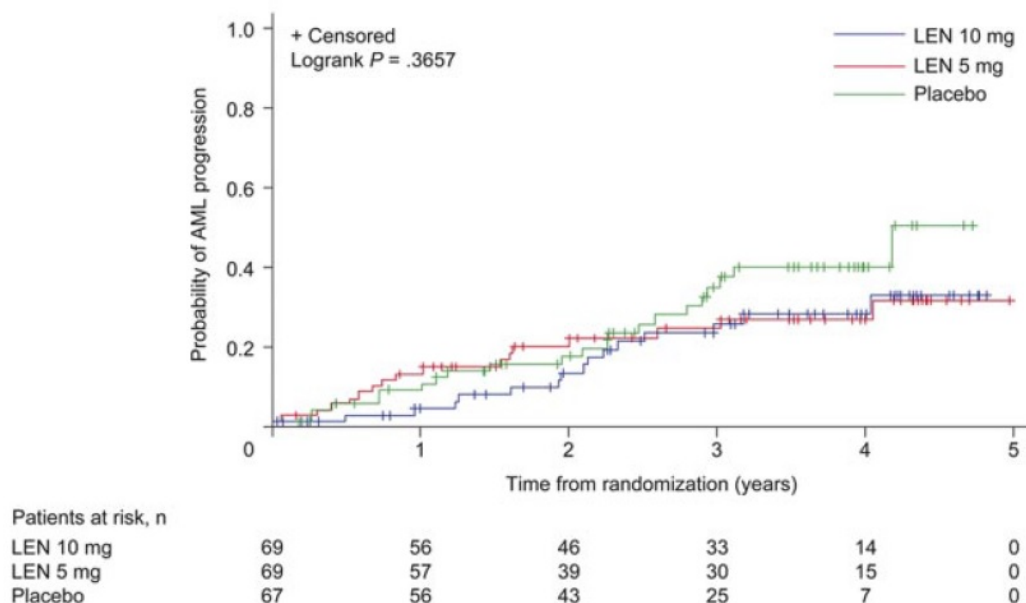
Ryc. 23. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Progresa do AML (RD).



5.1.6 Czas do progresji do ostrej białaczki szpikowej

Mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML) nie została osiągnięta w grupach lenalidomidu (patrz poniższy rysunek; grupa placebo zawiera 56 chorych, 83,6%, którzy po 16 tygodniach zmienili terapię na lenalidomid 5 mg).

Ryc. 3. Czas do progresji do AML w badaniu MDS-004 (źródło: Fenaux 2011).²⁰

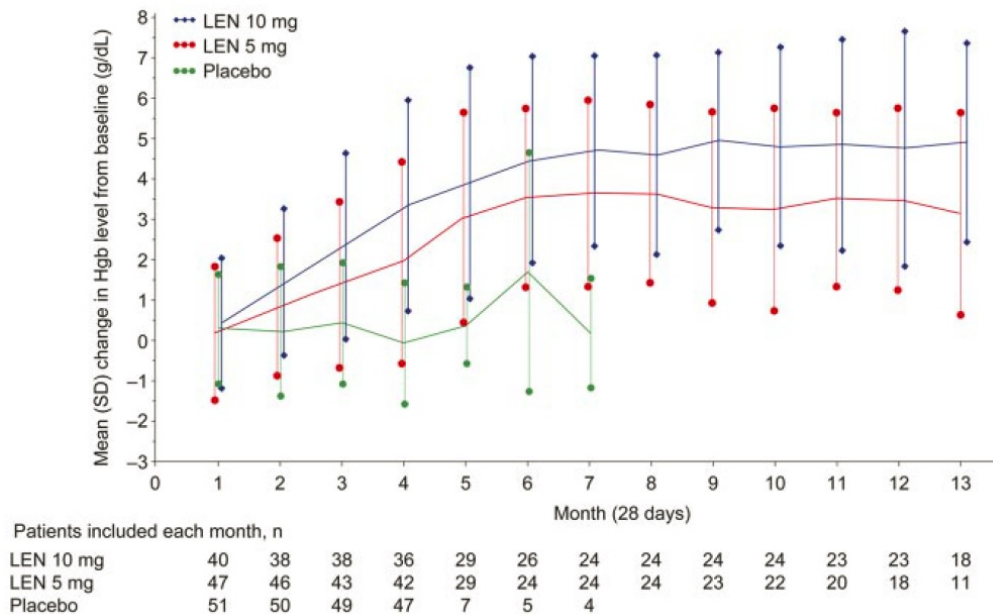


5.1.7 Zmiana stężenia hemoglobiny

Mediana maksymalnego wzrostu stężenia hemoglobiny w podgrupie chorych z niezależnością od przetoczeń trwającą ≥ 8 tygodni wynosiła 6,3 g/dl (zakres: 1,8-10,0) w grupie lenalidomidu 10 mg i 5,2 g/dl (zakres: 1,5-8,5) w grupie lenalidomidu 5 mg (brak danych dla grupy placebo).

Na poniższym wykresie przedstawiono zmiany stężenia hemoglobiny w populacji całkowitej mITT.

Ryc. 4. Średnia zmiana stężenia hemoglobiny w badaniu MDS-004 (źródło: Fenaux 2011).²⁰



5.1.8 Odpowiedź cytogenetyczna

Odpowiedź cytogenetyczna łącznie (całkowita lub częściowa odpowiedź cytogenetyczna: zanik chromosomowych nieprawidłowości bez pojawienia się nowych lub redukcja o co najmniej 50% nieprawidłowości chromosomowych) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych lenalidomidem 10 mg niż w grupie placebo (RR=53,24 [95%CI: 3,32; 853,19], $p=0,005$; RD=0,51 [95%CI: 0,36; 0,67], $p<0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych lenalidomidem 5 mg niż w grupie placebo (RR=27,08 [95%CI: 1,65; 445,08], $p=0,02$; RD=0,26 [95%CI: 0,13; 0,38], $p<0,0001$; NNT_{52 tyg.}=4 [95%CI: 3; 8]).

W grupach lenalidomidu 10 mg oraz lenalidomidu 5 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (odpowiednio: RR=30,95 [95%CI: 1,89; 507,63], $p=0,02$; RD=0,29 [95%CI: 0,15; 0,43], $p<0,0001$; NNT_{52 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7] oraz RR=16,25 [95%CI: 0,95; 276,94], $p=0,05$ – nieistotne statystycznie; RD=0,15 [95%CI: 0,04; 0,26], $p=0,006$; NNT_{52 tyg.}=7 [95%CI: 4; 24]).

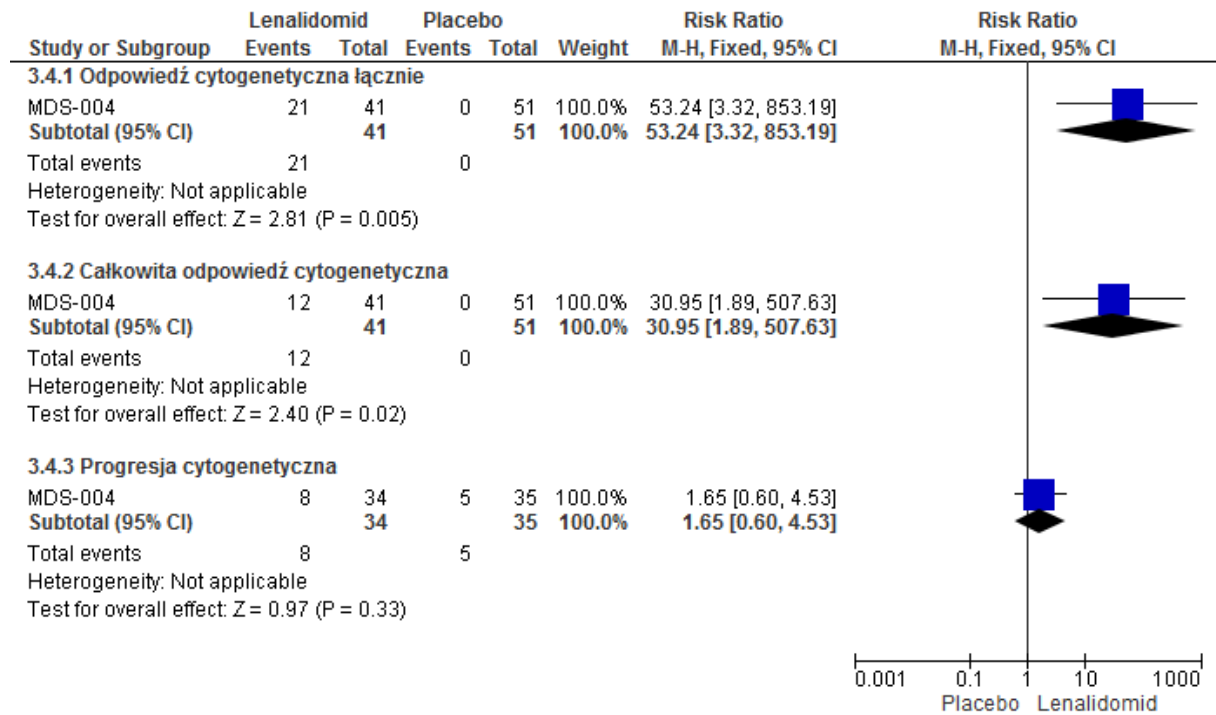
Częstości występowania progresji cytogenetycznej (rozwój nowych, niezależnych klonów lub dodatkowych aberracji razem z del5q31) były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=1,65 [95%CI: 0,60; 4,53], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,09; 0,28], p=ns; NNT=na) oraz w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (RR=2,19 [95%CI: 0,84; 5,72], p=ns; RD=0,17 [95%CI: -0,03; 0,37], p=0,09; NNT=na).

Mediana czasu do wystąpienia progresji cytogenetycznej wynosiła 93 dni (zakres: 85-170) w grupie lenalidomidu 10 mg, 85 dni (zakres: 83-339) w grupie lenalidomidu 5 mg i 99 dni (zakres: 83-172) w grupie placebo.

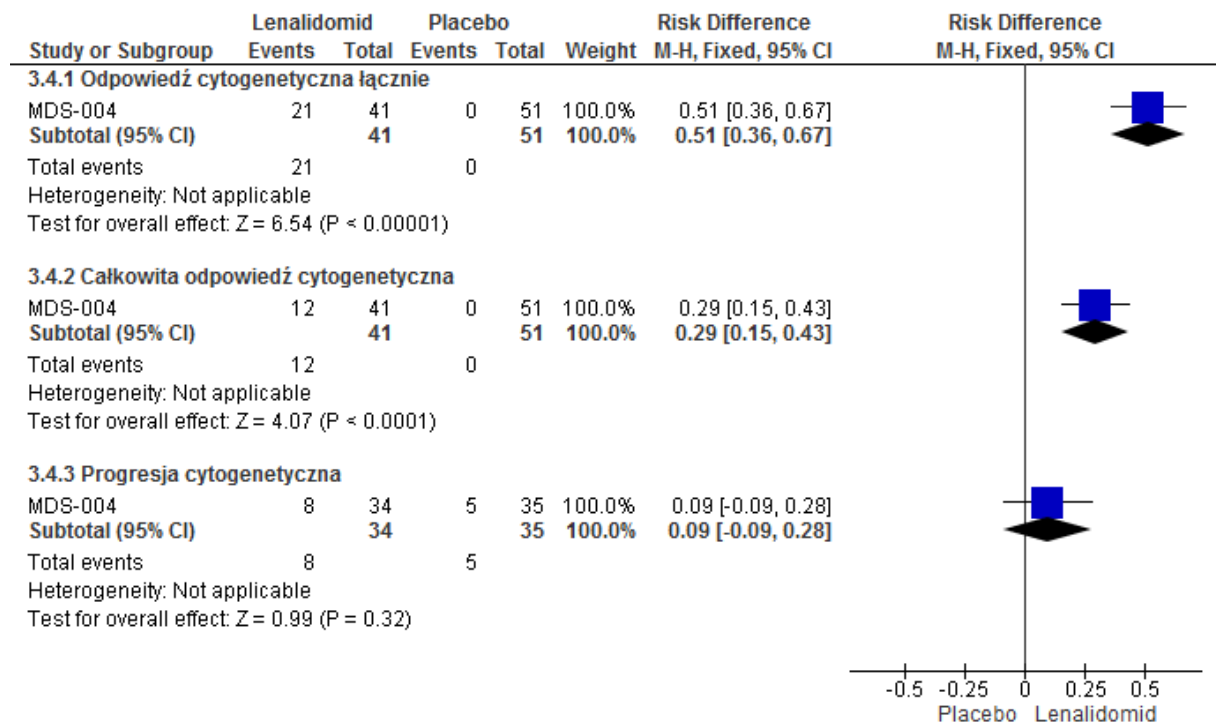
Tab. 28. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Odpowiedź cytogenetyczna.

| | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNT [95%CI] |
|--|--------------------------------|----------------------|-------|--------------------|----------|-------------|
| LEN 10 mg vs PLA – populacja mITT | | | | | | |
| Odpowiedź cytogenetyczna łącznie | 41/51 | 53,24 [3,32; 853,19] | 0,005 | 0,51 [0,36; 0,67] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| Całkowita odpowiedź cytogenetyczna | 41/51 | 30,95 [1,89; 507,63] | 0,02 | 0,29 [0,15; 0,43] | <0,0001 | 4 [3; 7] |
| Progresja cytogenetyczna | 34/35 | 1,65 [0,60; 4,53] | ns | 0,09 [-0,09; 0,28] | ns | na |
| LEN 5 mg vs PLA – populacja mITT | | | | | | |
| Odpowiedź cytogenetyczna łącznie | 47/51 | 27,08 [1,65; 445,08] | 0,02 | 0,26 [0,13; 0,38] | <0,0001 | 4 [3; 8] |
| Całkowita odpowiedź cytogenetyczna | 47/51 | 16,25 [0,95; 276,94] | 0,05 | 0,15 [0,04; 0,26] | 0,006 | 7 [4; 24] |
| Progresja cytogenetyczna | 32/35 | 2,19 [0,84; 5,72] | ns | 0,17 [-0,03; 0,37] | 0,09 | na |

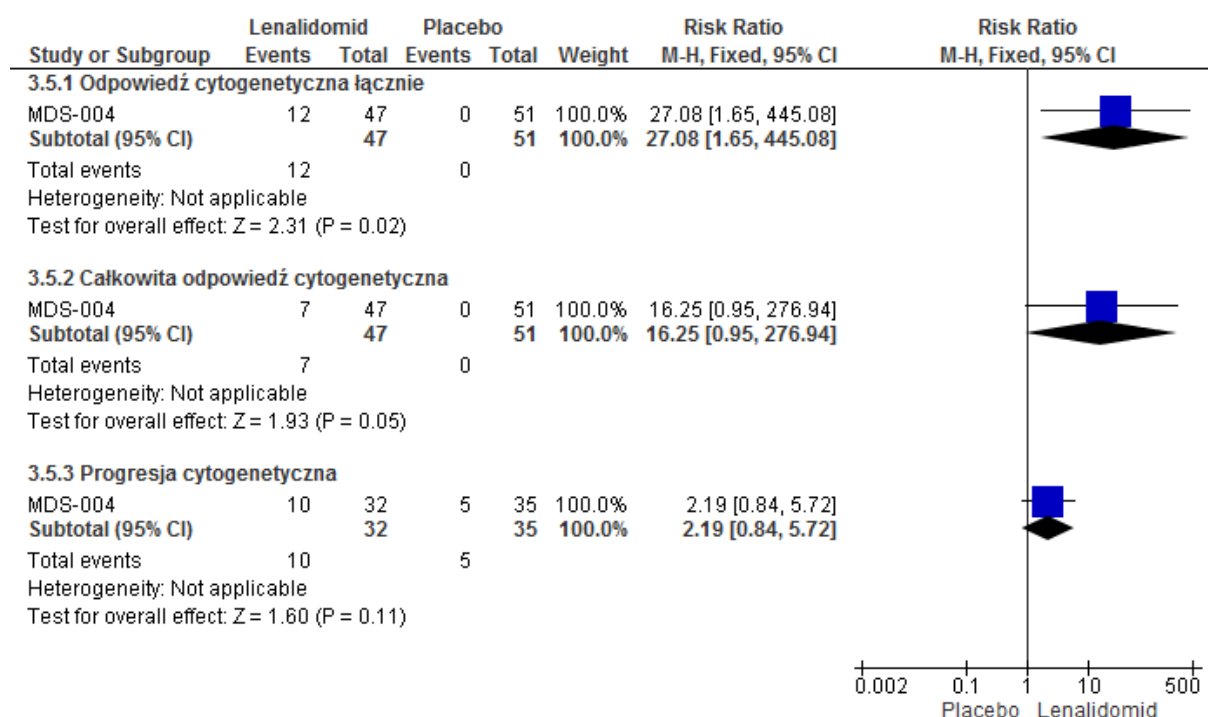
Ryc. 24. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Odpowiedź cytogenetyczna w populacji mITT (RR).



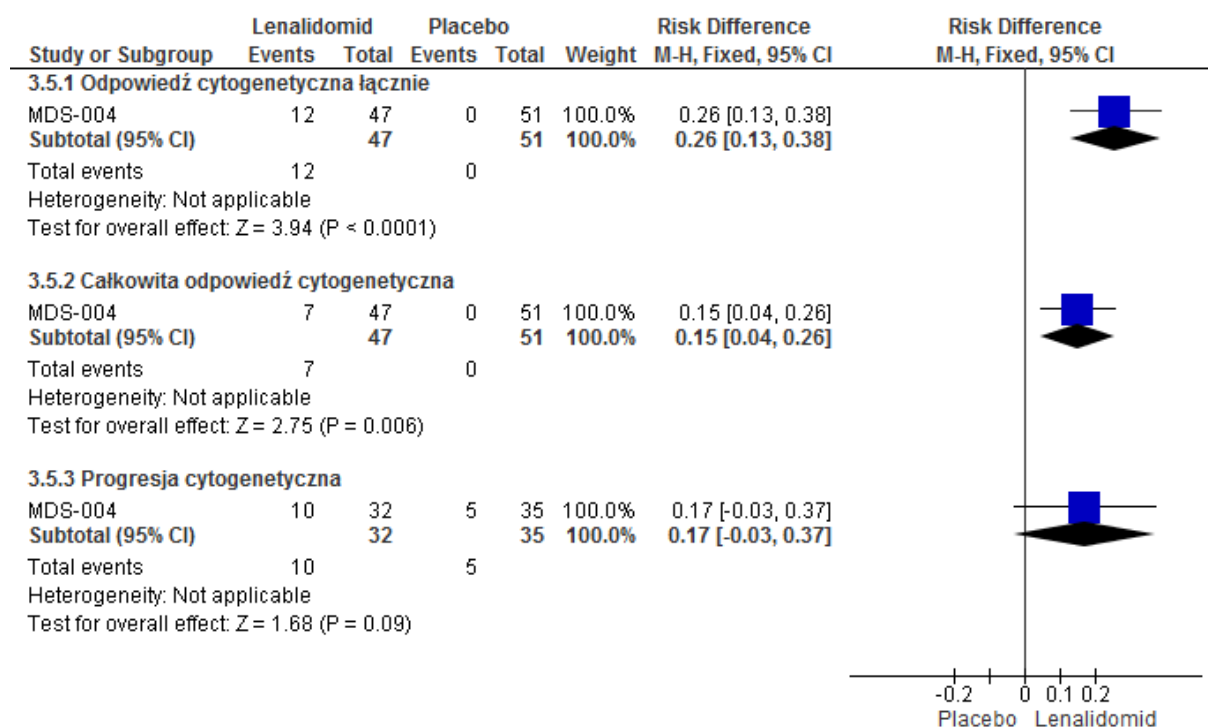
Ryc. 25. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Odpowiedź cytogenetyczna w populacji mITT (RD).



Ryc. 26. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Odpowiedź cytogenetyczna w populacji mITT (RR).



Ryc. 27. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Odpowiedź cytogenetyczna w populacji mITT (RD).



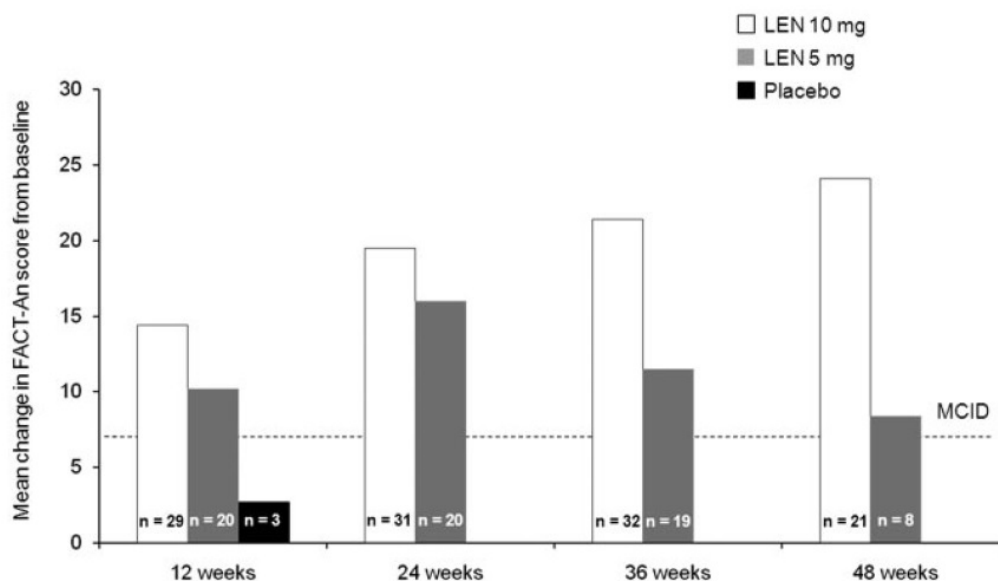
5.1.9 Jakość życia

Wyniki kwestionariusza FACT-An (opis w aneksie 13.10) na początku badania i po 12 tygodniach były dostępne dla 71% chorych randomizowanych (48 chorych w grupie LEN 10 mg, 45 chorych w grupie LEN 5 mg i 52 chorych w grupie PLA). Początkowe wyniki kwestionariusza wynosiły (średnia \pm SD): 121,1 \pm 21,3 w grupie LEN 10 mg, 124,8 \pm 25,0 w grupie LEN 5 mg oraz 121,5 \pm 28,0 w grupie PLA.

Średnia zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 12 tygodniach była istotnie statystycznie większa w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (5,8 vs -2,5, $p < 0,05$; brak danych dotyczących zmienności).

W grupach lenalidomidu (LEN 10 mg i LEN 5 mg), wśród chorych, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń ≥ 26 tygodni obserwowano zmianę wyników kwestionariusza FACT-An o co najmniej 7 punktów (minimalna istotna klinicznie różnica) po 12, 24, 36 i 48 tygodniach (patrz poniższy rysunek).

Ryc. 5. Średnia zmiana wyników kwestionariusza FACT-An od wartości początkowej wśród chorych, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń ≥ 26 tygodni w badaniu MDS-004 (źródło: Fenaux 2011).²⁰



Wyniki specyficznie dotyczące jakości życia chorych w badaniu MDS-004 przedstawiono w publikacji Revicki 2013.²¹

Spośród 205 chorych włączonych do badania początkową i co najmniej jedną późniejszą ocenę jakości życia przeprowadzono u 167 (81%; populacja HRQL ITT), w tym u 58 chorych z grupy lenalidomidu 10 mg, 54 chorych z grupy lenalidomidu 5 mg i 55 chorych z grupy placebo.

Mediana wieku chorych wynosiła 67,1 roku (zakres: 36-86), a kobiety stanowiły 75%. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów w poszczególnych grupach pod względem demograficznym i klinicznym. Wyjściowe charakterystyki chorych w populacji HRQL ITT i pozostałych chorych były zbliżone pod względem wieku, płci i czasu od diagnozy MDS. Chorzy w populacji HRQL ITT wymagali mniej jednostek koncentratu krwinek czerwonych do transfuzji w ciągu 8 tygodni (6 vs 7 jednostek, $p=0,006$) i mieli większą liczbę płytek krwi ($295,6 \times 10^9/l$ vs $241,4 \times 10^9/l$, $p=0,042$) niż pozostali chorzy (niewłączeni do populacji HRQL ITT). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia chorych z populacji HRQL ITT i pozostałych chorych.

Średnie zmiany wyników kwestionariusza FACT-An (opis w aneksie 13.10) od wartości początkowej do uzyskanej po 12 tygodniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 29. Analiza skuteczności LEN vs PLA. Jakość życia.

| | Grupa | Liczba chorych, N | Średnia na początku badania (SD) | Średnia po 12 tygodniach (SD) | Średnia zmiana | p |
|------------------|-----------|-------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------|-------|
| FACT-An łącznie | LEN 10 mg | 48 | 122,3 (21,0) | 128,0 (23,2) | 5,7 | <0,05 |
| | LEN 5 mg | 44 | 126,1 (25,4) | 131,8 (25,0) | 5,7 | <0,05 |
| | PLA | 50 | 124,0 (27,2) | 121,0 (27,2) | -2,8 | |
| FACT-An TOI | LEN 10 mg | 49 | 85,7 (17,1) | 90,6 (19,3) | 4,9 | 0,103 |
| | LEN 5 mg | 46 | 87,9 (20,4) | 93,5 (20,0) | 5,6 | <0,05 |
| | PLA | 52 | 85,4 (23,1) | 84,3 (23,4) | -1,1 | |
| FACT-F TOI | LEN 10 mg | 49 | 67,3 (14,4) | 71,2 (16,6) | 3,9 | 0,128 |
| | LEN 5 mg | 46 | 68,9 (17,7) | 73,7 (17,6) | 4,8 | <0,05 |
| | PLA | 53 | 66,4 (20,0) | 65,6 (20,1) | -0,8 | |
| FACT-An podskala | LEN 10 mg | 52 | 50,2 (12,4) | 54,4 (13,4) | 4,2 | <0,05 |
| | LEN 5 mg | 46 | 52,6 (12,2) | 56,7 (12,2) | 4,2 | <0,05 |
| | PLA | 54 | 49,0 (13,9) | 47,9 (15,0) | -1,1 | |
| FACT-F podskala | LEN 10 mg | 52 | 31,2 (9,3) | 34,2 (10,3) | 3,0 | <0,05 |
| | LEN 5 mg | 46 | 32,8 (9,3) | 35,9 (9,6) | 3,2 | <0,05 |
| | PLA | 54 | 29,9 (10,7) | 29,4 (11,4) | -0,4 | |
| FACT-G łącznie | LEN 10 mg | 49 | 72,4 (12,6) | 74,3 (12,3) | 1,9 | 0,273 |
| | LEN 5 mg | 45 | 73,9 (14,3) | 75,8 (14,4) | 1,9 | 0,193 |
| | PLA | 50 | 74,5 (15,3) | 72,8 (15,9) | -1,7 | |
| FWB | LEN 10 mg | 52 | 16,1 (5,5) | 16,0 (4,5) | -0,1 | 0,396 |
| | LEN 5 mg | 47 | 16,1 (5,8) | 16,4 (5,8) | 0,3 | 0,190 |
| | PLA | 54 | 16,6 (5,9) | 15,4 (5,6) | -1,2 | |
| PWB | LEN 10 mg | 54 | 21,4 (4,5) | 22,2 (4,5) | 0,8 | 0,768 |
| | LEN 5 mg | 47 | 21,6 (4,4) | 22,4 (4,4) | 0,9 | 0,628 |
| | PLA | 54 | 21,4 (4,9) | 21,7 (5,8) | 0,3 | |
| EWB | LEN 10 mg | 52 | 17,0 (4,1) | 18,0 (4,5) | 1,0 | 0,163 |

| | Grupa | Liczba chorych, N | Średnia na początku badania (SD) | Średnia po 12 tygodniach (SD) | Średnia zmiana | p |
|-----|-----------|-------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------|-------|
| SWB | LEN 5 mg | 47 | 17,4 (4,4) | 18,5 (4,3) | 1,1 | 0,075 |
| | PLA | 54 | 17,9 (4,1) | 17,6 (4,5) | -0,3 | |
| | LEN 10 mg | 53 | 20,7 (5,4) | 20,7 (4,4) | 0,0 | 0,844 |
| | LEN 5 mg | 47 | 22,1 (5,1) | 21,4 (4,8) | -0,7 | |
| | PLA | 53 | 20,7 (5,8) | 20,3 (5,6) | -0,4 | |

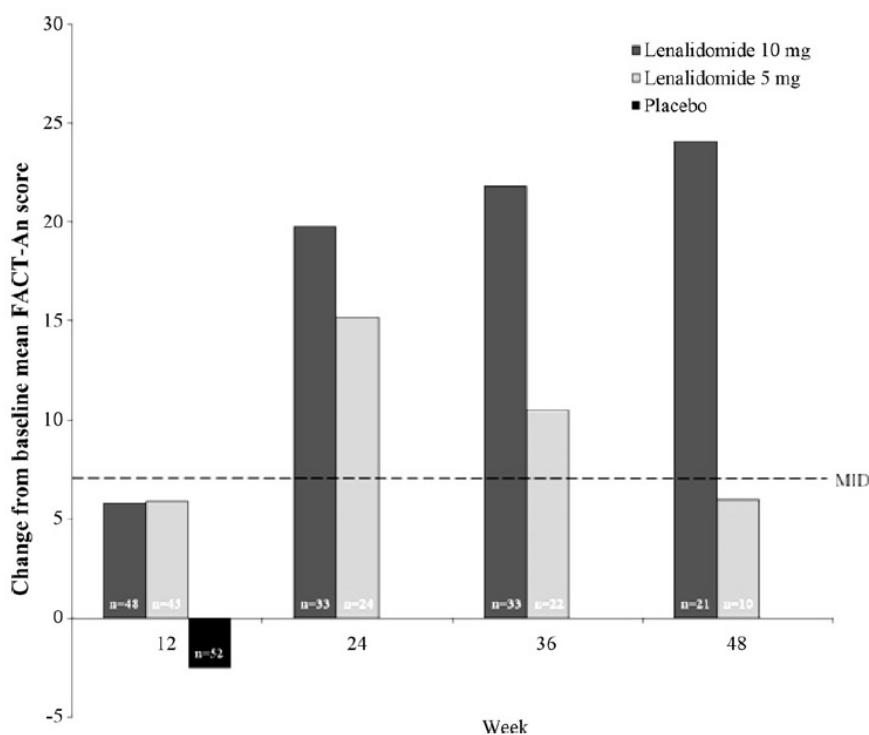
TOI – *Trial Outcome Index*; FWB – ocena funkcjonowania chorego (*Functional Well-Being*); PWB – stan fizyczny w ocenie chorego (*Physical Well-Being*); EWB – ocena funkcji emocjonalnych (*Emotion Well-Being*); SWB – funkcje socjalne/rodzinne w ocenie chorego (*Social/Family Well-Being*).

W badaniu wykazano, że stosowanie lenalidomidu 10 mg przez 12 tygodni powoduje istotnie statystycznie większą poprawę wyniku FACT-An łącznie oraz wyników podskal FACT-An i FACT-F w porównaniu do stosowania placebo ($p < 0,05$).

Stosowanie lenalidomidu 5 mg przez 12 tygodni powoduje istotnie statystycznie większą poprawę wyniku FACT-An łącznie, FACT-An TOI, FACT-F TOI oraz wyników podskal FACT-An i FACT-F w porównaniu do stosowania placebo ($p < 0,05$).

Na poniższym rysunku przedstawiono średnią zmianę wyniku kwestionariusza FACT-An od wartości początkowej do uzyskanej po 48 tygodniach.

Ryc. 6. Średnia zmiana wyników kwestionariusza FACT-An od wartości początkowej w badaniu MDS-004 (źródło: Revicki 2013).²¹



Odsetek chorych, który uzyskał minimalną istotną klinicznie zmianę wyniku kwestionariusza FACT-An po 12 tygodniach był większy w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (47,9% vs 26,0%) oraz większy w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (43,2% vs 26,0%), jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej ($p=0,06$; dane z publikacji; brak liczebności populacji chorych, w której oceniano punkt końcowy uniemożliwił przeprowadzenie metaanaliz).

5.2 Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci delecji 5q, w bezpośrednim porównaniu z placebo dodawanym „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*) oceniano na podstawie wyników 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego MDS-004.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED] *Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, lipiec 2014*).

7 maja 2012 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) opublikowała informację o zwiększonym ryzyku występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*), zwłaszcza białaczki, zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka Hodgkina, u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid). Podstawą powyższego stwierdzenia były wyniki dodatkowej kompleksowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez FDA.²² Pierwsze doniesienia o potencjalnym ryzyku występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) i decyzji o przeprowadzeniu dodatkowej analizy bezpieczeństwa przez FDA opublikowano 8 kwietnia 2011 r.²³ Ponadto, w 2008 r. podano, że po wprowadzeniu lenalidomidu na rynek obserwowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevens-Jonsona, toksycznej rozplywanej martwicy naskórka i rumienia wielopostaciowego.²⁴ Zgodnie z informacją z dnia 18 lipca 2013 roku, FDA wstrzymała badanie kliniczne dotyczące stosowania lenalidomidu w populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową ze względów bezpieczeństwa. W badaniu zgon raportowano częściej w grupie chorych leczonych lenalidomidem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem.²⁵

W związku z podejrzeniem ryzyka występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP; European Medicines Agency, EMA)* ponownie przeprowadził ocenę korzyści i ryzyka stosowania lenalidomidu w zatwierdzonym wskazaniu (szpiczak mnogi) i uznał, że stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny, jednak dokumenty dotyczące lenalidomidu powinny zostać zaktualizowane i uzupełnione o informację o potencjalnym ryzyku wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego podczas stosowania lenalidomidu (komunikat z dnia 23.09.2011 r.).²⁶

Zidentyfikowano 4 komunikaty dotyczące wystąpienia działań niepożądanych po stosowaniu lenalidomidu nadesłane przez firmę Celgene do Urzędu Rejestracji Produktów

Lecznicych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa:

- dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) (6 kwietnia 2011 r.):²⁷
 - zaobserwowano większą częstość występowania, w porównaniu do grupy kontrolnej, drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów, którym podawano lenalidomid w badaniach klinicznych prowadzonych w innym, niż zatwierdzonym wskazaniu;
 - produkt Revlimid dopuszczony jest do obrotu w Unii Europejskiej do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia;
 - obecnie nie zaleca się opóźniania, zmiany lub ograniczania stosowania lenalidomidu u pacjentów leczonych zgodnie ze wskazaniem zatwierdzonym przez Komisję Wspólnot Europejskich;
 - stosowanie lenalidomidu we wskazaniach innych niż zatwierdzone wykracza poza zakres obecnej oceny stosunku korzyści do ryzyka; nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach; fachowi pracownicy służby zdrowia powinni dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dla jakiegokolwiek zastosowania poza zatwierdzonym (ang. *off-label use*);
 - trwające obecnie badania z zastosowaniem lenalidomidu, jako badanego produktu leczniczego, poddane są okresowej ocenie bezpieczeństwa; obecny przegląd nie ma wpływu na włączanie/udział uczestników w tych badaniach;
 - zaleca się, aby fachowi pracownicy ochrony zdrowia zwrócili szczególną uwagę na możliwość wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, szczególnie gdy lenalidomid jest stosowany w niezatwierdzonych wskazaniach, oraz o bezzwłoczne zgłaszanie takich zdarzeń zgodnie z wymogami UE i krajowymi;
- dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem produktu Revlimid® (lenalidomid) przy innych czynnikach ryzyka (20 listopada 2012 r.):²⁸
 - u pacjentów leczonych jednocześnie lenalidomidem i deksametazonem odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrej niewydolności wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby i mieszanego cytolityczno/cholestatycznego zapalenia wątroby;
 - lenalidomid jest wydalany przez nerki; u pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego

wzrostu stężenia leku w osoczu, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia ciężkich niepożądanych objawów hematologicznych lub ciężkiego uszkodzenia wątroby;

- mechanizm ciężkiego uszkodzenia wątroby wywoływanego lekami jest nieznany, jednak w niektórych przypadkach przebyte wirusowe zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz leczenie antybiotykami mogą stanowić czynniki ryzyka;
 - należy monitorować czynność wątroby szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby, takimi jak paracetamol.
- dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) (13 stycznia 2012 r.):²⁹
 - przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych badań przesiewowych pod kątem obecności drugich pierwotnych nowotworów oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami zaakceptowanymi dla produktu leczniczego Revlimid;
 - w badaniach klinicznych dotyczących noworozpoznanego szpiczaka mnogiego (wskazanie nieuwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i w Charakterystyce produktu leczniczego Revlimid) u pacjentów otrzymujących Revlimid obserwowano 4-krotny wzrost częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do kontroli (1,8%). W zatwierdzonym wskazaniu, które jest zawarte w Charakterystyce produktu leczniczego Revlimid, dla uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grupy kontrolnej (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów złośliwych była guzami litymi. Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.

Dodatkowo z powodu ryzyka działań teratogennych związanych z stosowaniem produktu Revlimid oraz jego profil bezpieczeństwa (tzn. mielosupresję, zdarzenia zakrzepowozatorowe, ryzyko progresji do ostrej białaczki szpiczkowej (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML)) *European Medicines Agency* zażądała podjęcia działań mających na celu minimalizację zagrożeń, które to działania są realizowane. Obejmują one w szczególności pro-

gram zapobiegania ciąży, działania związane z monitorowaniem ryzyka związanego z produktem Revlimid® oraz rozpowszechnianie informacji i materiałów edukacyjnych wśród fachowego personelu ochrony zdrowia oraz pacjentów.³⁰

Doniesienia na temat zwiększonego ryzyka występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*) oraz zaburzeń czynności wątroby u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a także zwiększonej częstości występowania neutropenii i trombocytopenii u chorych leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) uwzględniono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).³¹

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3
- poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu.

Ocenę przeżycia całkowitego chorych i progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej przedstawiono w ramach analizy skuteczności (rozdz. 5.1).

W badaniu MDS-004 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

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

Analizę odsetków chorych, którzy przerwali badanie podczas zaślepionej fazy, oraz powody przerwania leczenia przedstawiono w rozdziale 4.2.5.2.

Analizę przeżycia chorych przedstawiono w rozdziale 5.1.1.

Dla parametrów NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA – zestawienie wyników.

| Badanie | Liczba chorych w populacji ITT, N | ZN stopnia 3/4 łącznie, n (%) | Neutropenia stopnia 3/4, n (%) | Trombocytopenia stopnia 3/4, n (%) | Leukopenia stopnia 3/4, n (%) | Anemia stopnia 3/4, n (%) | Zakrzepica żył głębokich stopnia 3/4, n (%) | ZN powodujące przerwanie leczenia*, n (%) |
|----------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---|---|
| MDS-004 | | | | | | | | |
| LEN 10 mg | 69 | 65 (94) | 52 (75) | 28 (41) | 6 (9) | 2 (3) | 4 (6) | 6 (9) |
| LEN 5 mg | 69 | 62 (90) | 51 (74) | 23 (33) | 9 (13) | 4 (6) | 1 (1) | 12 (17) |
| PLA | 67 | 29 (43) | 10 (15) | 1 (1) | 0 (0) | 6 (9) | 1 (1) | 3 (4) |

LEN – lenalidomid; PLA – placebo; ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); ZN – zdarzenia niepożądane; * podczas zaślepionej fazy badania.

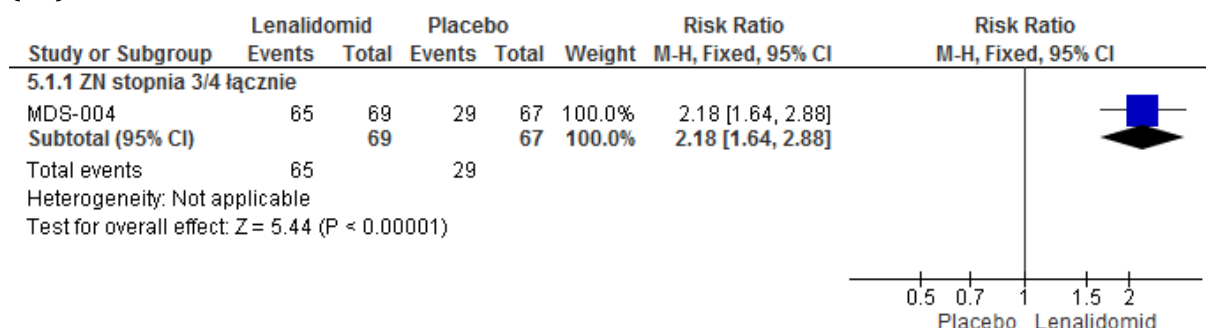
5.2.1 Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie

Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=2,18 [95%CI: 1,64; 2,88], $p < 0,00001$; RD=0,51 [95%CI: 0,38; 0,64], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR=2,08 [95%CI: 1,56; 2,76], $p < 0,00001$; RD=0,47 [95%CI: 0,33; 0,60], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 3]).

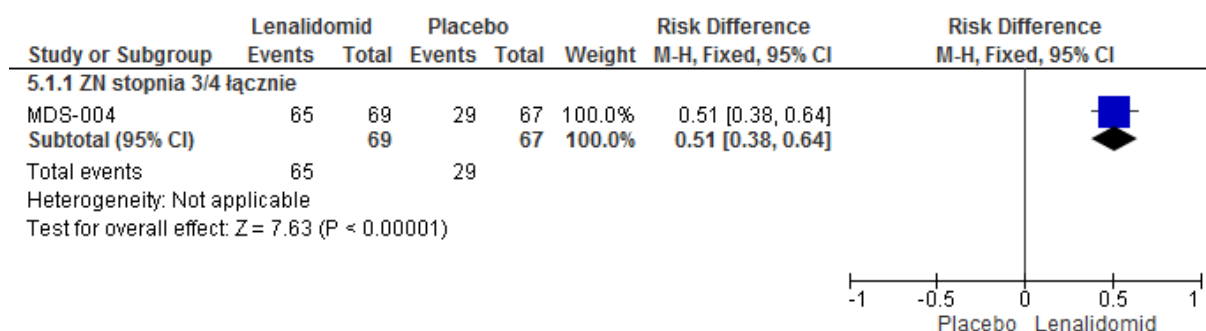
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie.

| Zdarzenie niepo- żądane | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNH [95%CI] |
|----------------------------|--------------------------------|-------------------|----------|-------------------|----------|----------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| ZN stopnia 3/4 łącznie | 69/67 | 2,18 [1,64; 2,88] | <0,00001 | 0,51 [0,38; 0,64] | <0,00001 | 1 [1; 2] |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| ZN stopnia 3/4 łącznie | 69/67 | 2,08 [1,56; 2,76] | <0,00001 | 0,47 [0,33; 0,60] | <0,00001 | 2 [1; 3] |

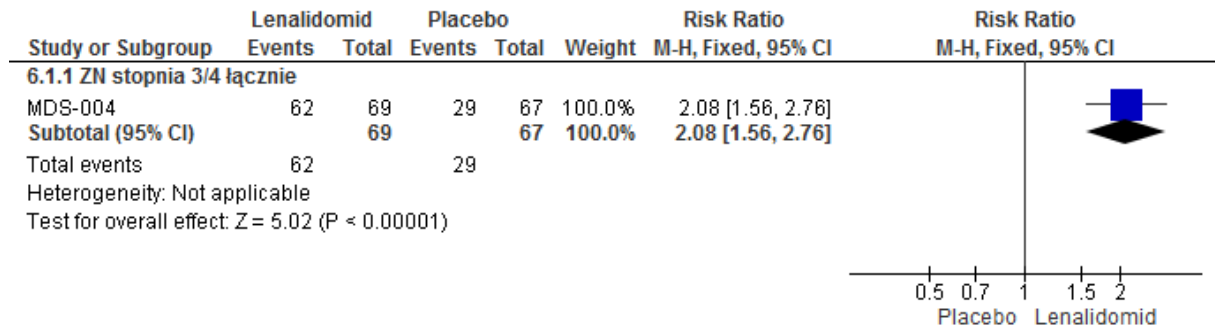
Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RR).



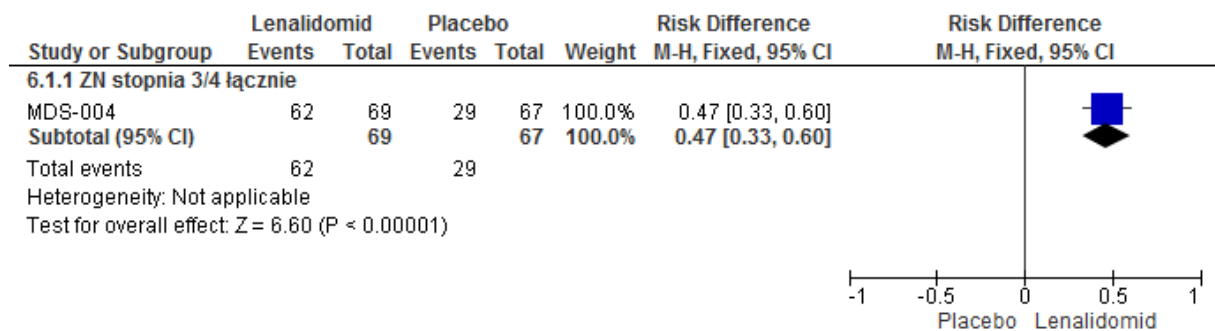
Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RD).



Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RR).



Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RD).



5.2.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4

Spośród zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 (występujących u $\geq 5\%$ chorych) w grupie lenalidomidu 10 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały: neutropenia (RR=5,05 [95%CI: 2,81; 9,08], $p < 0,00001$; RD=0,60 [95%CI: 0,47; 0,74], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]), trombocytopenia (RR=27,19 [95%CI: 3,81; 194,21], $p = 0,001$; RD=0,39 [95%CI: 0,27; 0,51], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 3]) i leukopenia (RR=12,63 [95%CI: 0,73; 219,86], $p = 0,08$ – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], $p = 0,02$; NNH_{52 tyg.}=11 [95%CI: 6; 62]). Częstości występowania anemii i zakrzepicy żył głębokich były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (odpowiednio: RR=0,32 [95%CI: 0,07; 1,55], $p = ns$; RD=-0,06 [95%CI: -0,14; 0,02], $p = ns$; NNH=na oraz RR=3,88 [95%CI: 0,45; 33,86], $p = ns$; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,11], $p = ns$; NNH=na).

W grupie lenalidomidu 5 mg obserwowano istotnie statystycznie większe częstości występowania: neutropenii (RR=4,95 [95%CI: 2,75; 8,92], $p < 0,00001$; RD=0,59 [95%CI: 0,46; 0,72], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]), trombocytopenii (RR=22,33 [95%CI: 3,10; 160,74], $p = 0,002$; RD=0,32 [95%CI: 0,20; 0,43], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]) i leukopenii (RR=18,46 [95%CI: 1,10; 310,95], $p = 0,04$; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,21], $p = 0,002$; NNH_{52 tyg.}=7 [95%CI: 4; 20]). Częstości występowania anemii i zakrzepicy żył głębokich były zbliżone w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (odpowiednio: RR=0,65 [95%CI: 0,19; 2,19], $p = ns$; RD=-0,03 [95%CI: -0,12; 0,06], $p = ns$; NNH=na oraz RR=0,97 [95%CI: 0,06; 15,21], $p = ns$; RD=-0,0004 [95%CI: -0,04; 0,04], $p = ns$; NNH=na).

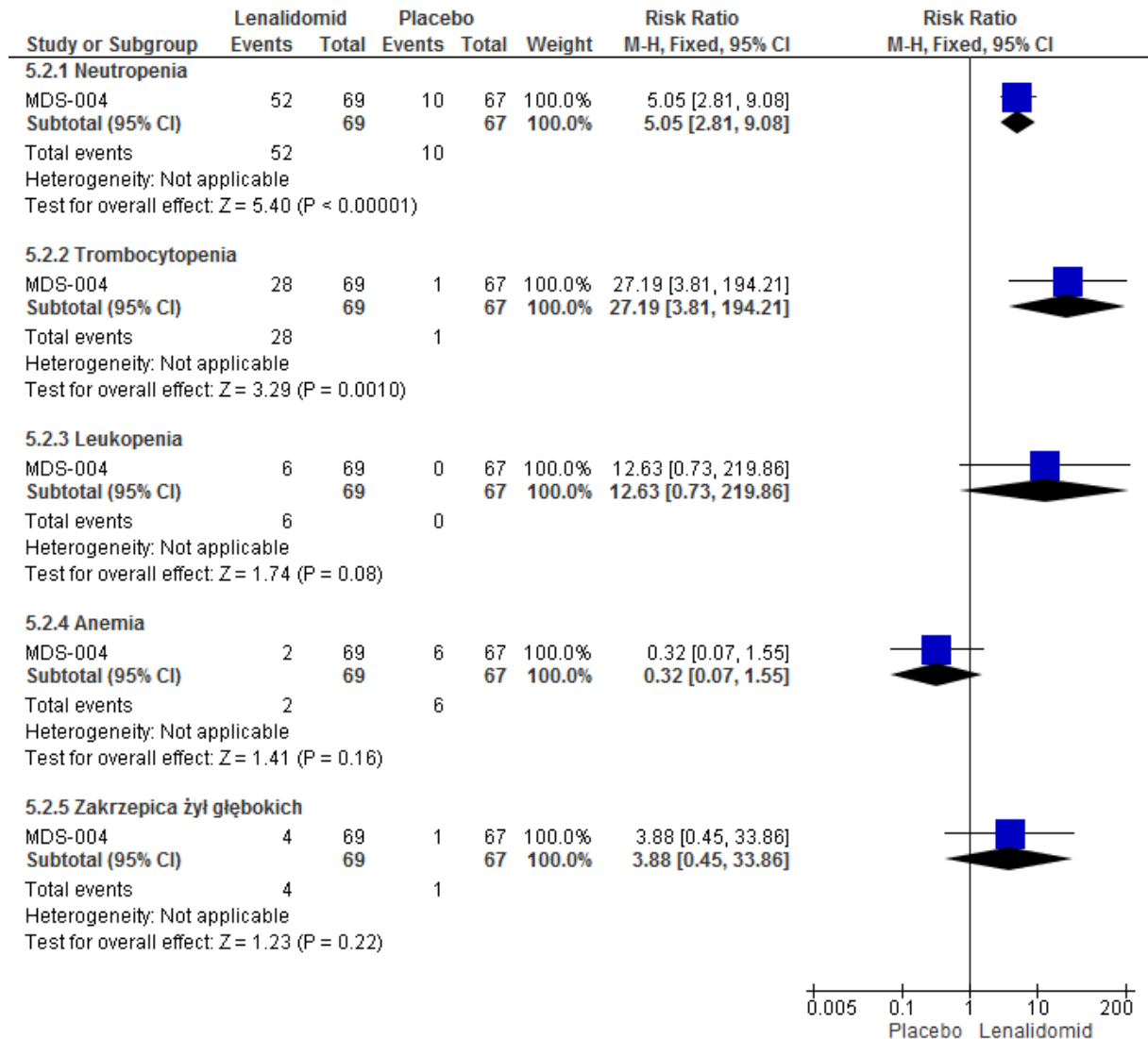
Neutropenia i trombocytopenia stopnia 3/4 pojawiały się głównie w ciągu pierwszych 2 cykli leczenia, po czym obserwowano poprawę. Przerwanie leczenia z powodu neutropenii obserwowano u 1 chorego w grupie lenalidomidu 10 mg i u 1 chorego w grupie lenalidomidu 5 mg.

Infekcje stopnia 3/4 wystąpiły u 16% chorych w grupie lenalidomidu 10 mg i u 9% chorych w grupie lenalidomidu 5 mg, natomiast gorączka neutropeniczna – u 1% chorych w grupie lenalidomidu 10 mg i u 3% chorych w grupie lenalidomidu 5 mg (brak informacji o częstości występowania zdarzeń w grupie placebo).

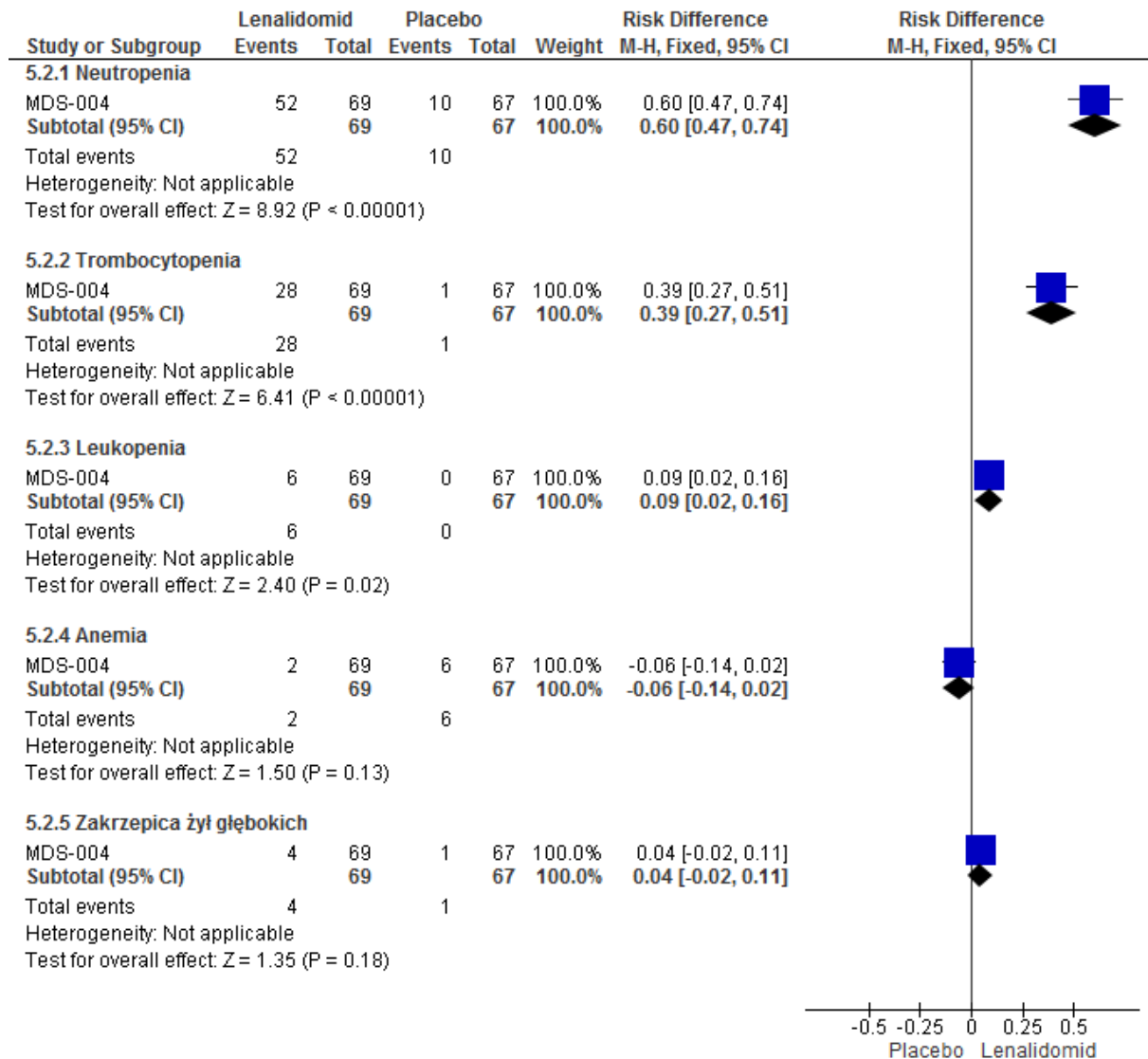
Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4.

| Zdarzenie niepożądane | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNH [95%CI] |
|--------------------------|--------------------------------|----------------------|----------|-----------------------|----------|-------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| Neutropenia | 69/67 | 5,05 [2,81; 9,08] | <0,00001 | 0,60 [0,47; 0,74] | <0,00001 | 1 [1; 2] |
| Trombocytopenia | 69/67 | 27,19 [3,81; 194,21] | 0,001 | 0,39 [0,27; 0,51] | <0,00001 | 2 [1; 3] |
| Leukopenia | 69/67 | 12,63 [0,73; 219,86] | 0,08 | 0,09 [0,02; 0,16] | 0,02 | 11 [6; 62] |
| Anemia | 69/67 | 0,32 [0,07; 1,55] | ns | -0,06 [-0,14; 0,02] | ns | na |
| Zakrzepica żył głębokich | 69/67 | 3,88 [0,45; 33,86] | ns | 0,04 [-0,02; 0,11] | ns | na |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| Neutropenia | 69/67 | 4,95 [2,75; 8,92] | <0,00001 | 0,59 [0,46; 0,72] | <0,00001 | 1 [1; 2] |
| Trombocytopenia | 69/67 | 22,33 [3,10; 160,74] | 0,002 | 0,32 [0,20; 0,43] | <0,00001 | 3 [2; 4] |
| Leukopenia | 69/67 | 18,46 [1,10; 310,95] | 0,04 | 0,13 [0,05; 0,21] | 0,002 | 7 [4; 20] |
| Anemia | 69/67 | 0,65 [0,19; 2,19] | ns | -0,03 [-0,12; 0,06] | ns | na |
| Zakrzepica żył głębokich | 69/67 | 0,97 [0,06; 15,21] | ns | -0,0004 [-0,04; 0,04] | ns | na |

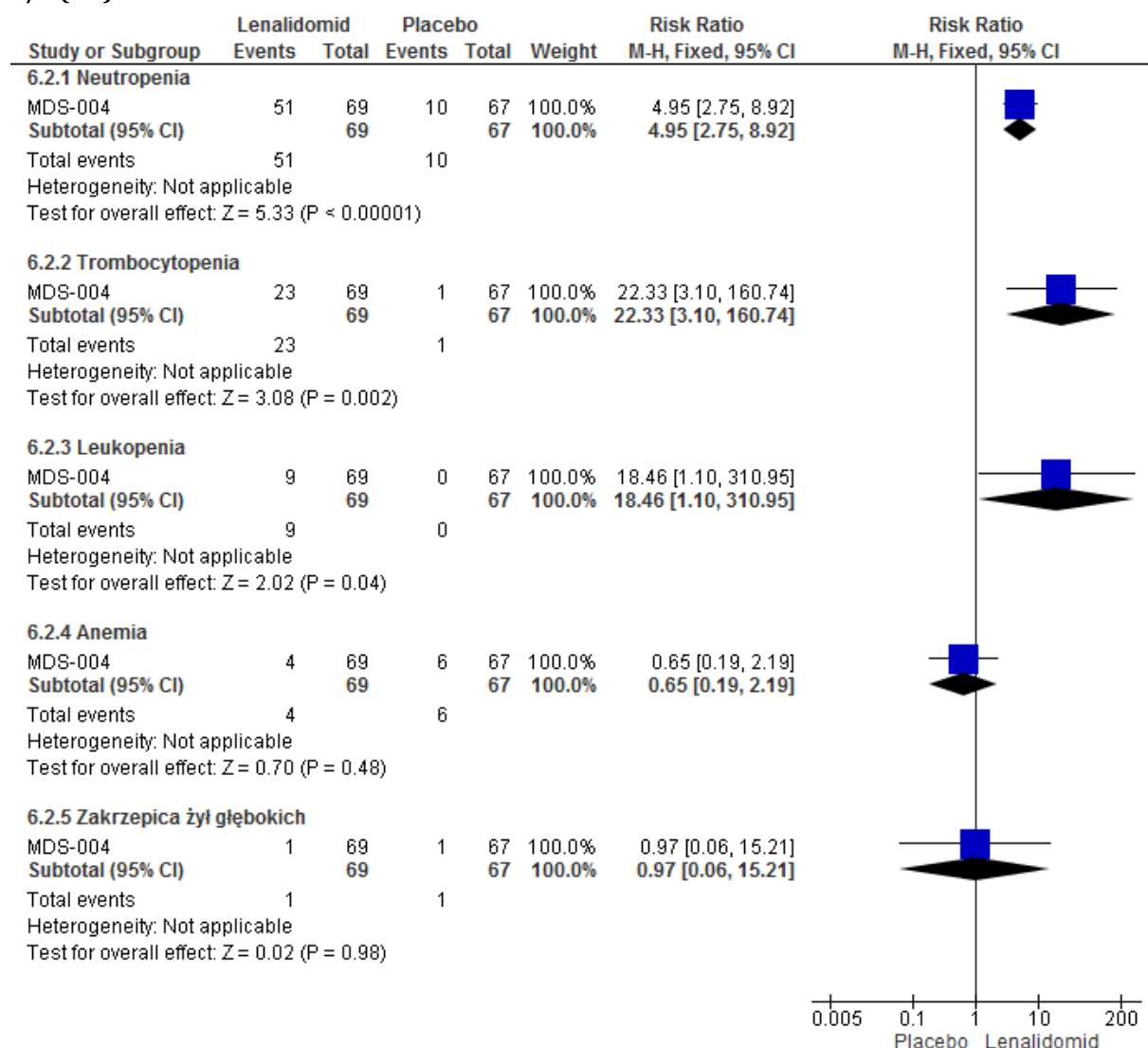
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RR).



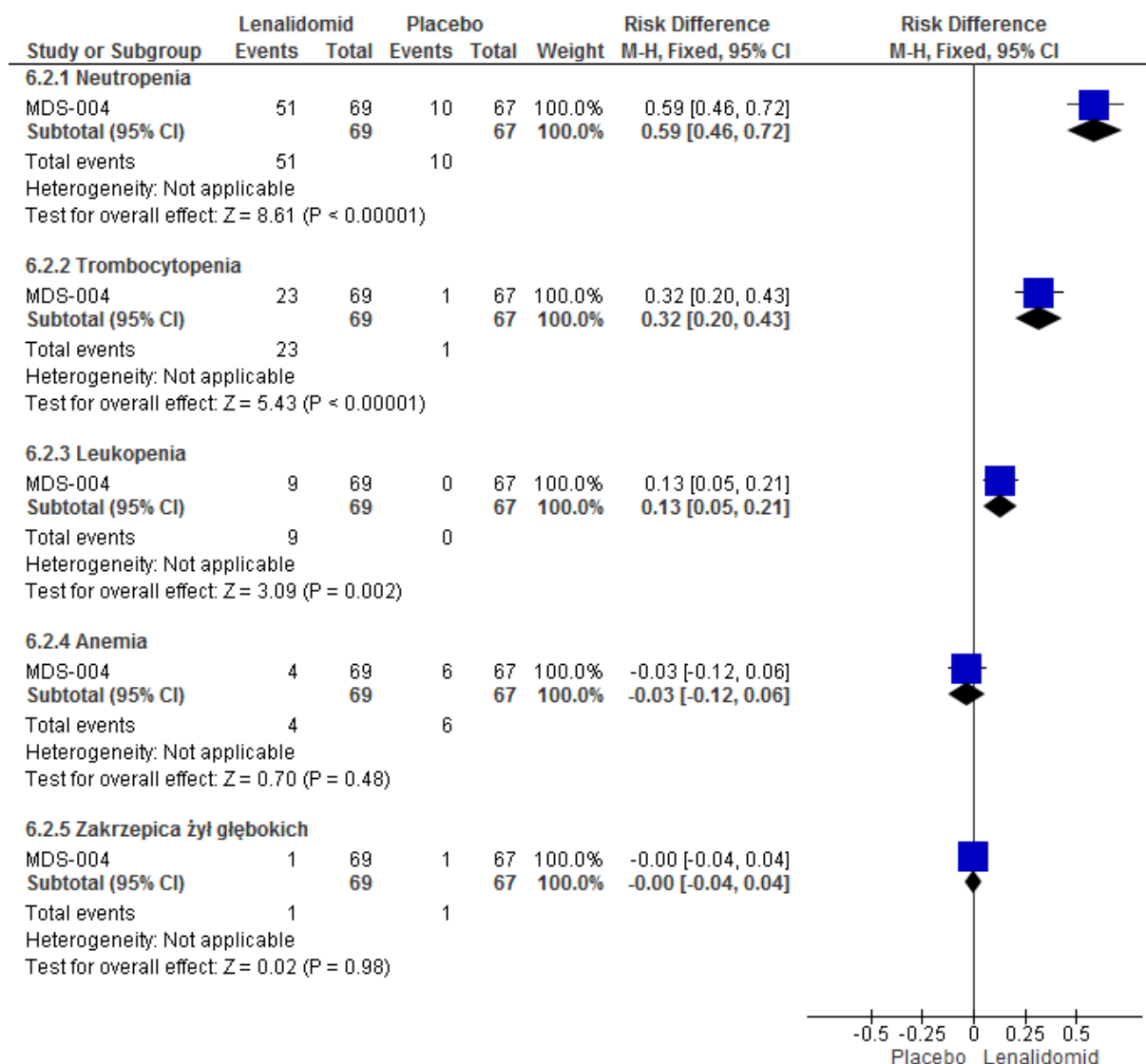
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RD).



Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RR).



Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RD).



5.2.3 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

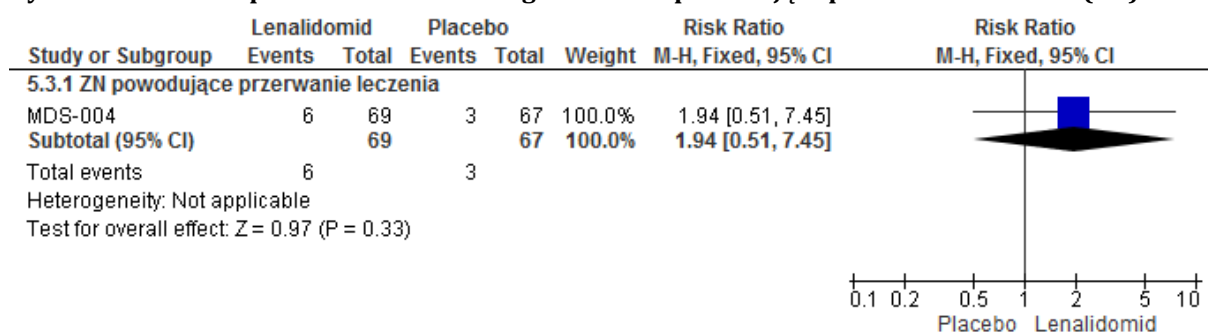
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były porównywalne w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=1,94 [95%CI: 0,51; 7,45], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,13], p=ns; NNH=na), oraz istotnie statystycznie większe w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR=3,88 [95%CI: 1,15; 13,15], p=0,03; RD=0,13 [95%CI: 0,03; 0,23], p=0,01; NNH=7 [95%CI: 4; 37]).

Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA. ZN powodujące przerwanie leczenia.

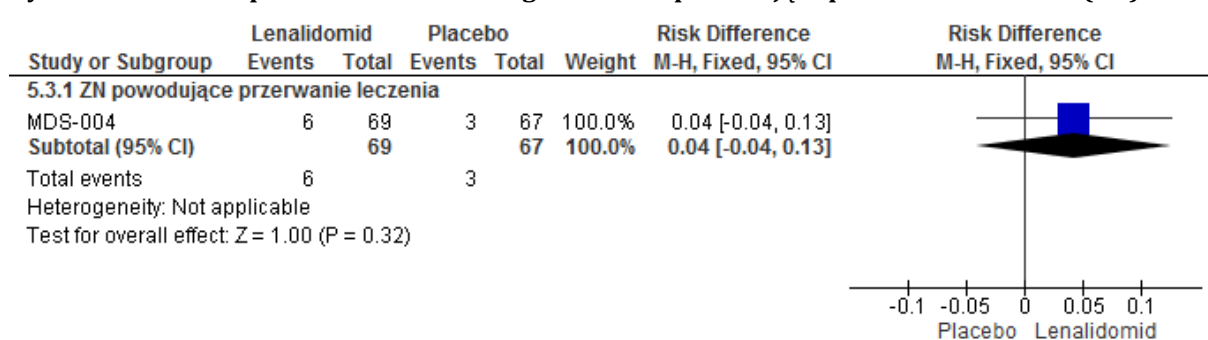
| Zdarzenie niepożą- dane | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNH [95%CI] |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------|------|--------------------|------|-------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| ZN powodujące przerwanie leczenia* | 69/67 | 1,94 [0,51; 7,45] | ns | 0,04 [-0,04; 0,13] | ns | na |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| ZN powodujące przerwanie leczenia* | 69/67 | 3,88 [1,15; 13,15] | 0,03 | 0,13 [0,03; 0,23] | 0,01 | 7 [4; 37] |

* w czasie zaślepionej fazy badania.

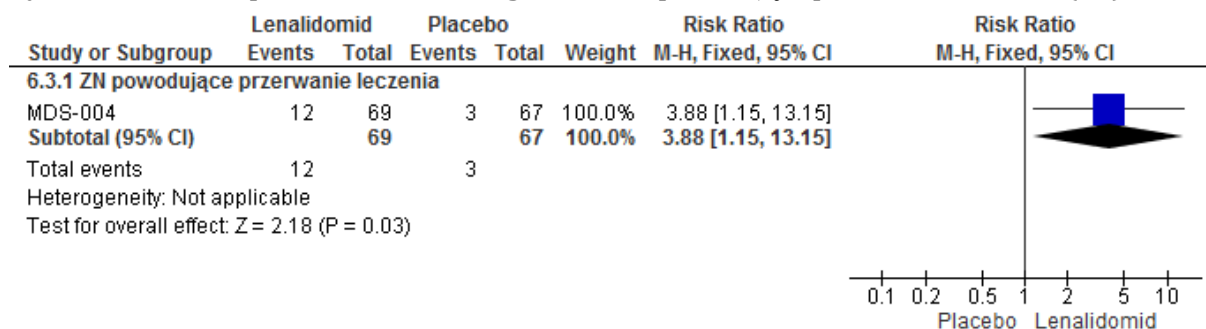
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA. ZN powodujące przerwanie leczenia (RR).



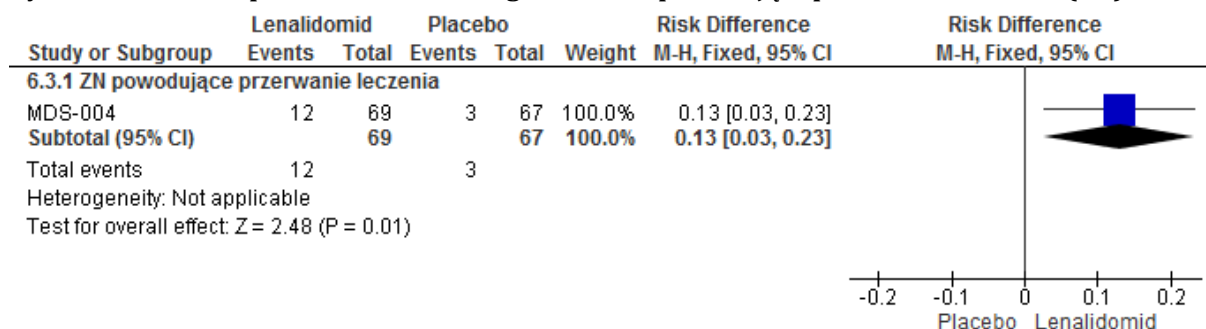
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA. ZN powodujące przerwanie leczenia (RD).



Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA. ZN powodujące przerwanie leczenia (RR).



Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA. ZN powodujące przerwanie leczenia (RD).



5.2.4 Zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu

Zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu raportowano u 38 chorych (55,1%) w grupie lenalidomidu 10 mg i 36 chorych (52,2%) w grupie lenalidomidu 5 mg.

Najczęstszymi przyczynami redukcji dawki lenalidomidu były: neutropenia (33,3% chorych w grupie lenalidomidu 10 mg i 27,5% chorych w grupie lenalidomidu 5 mg) i trombocytopenia (21,7% chorych w grupie lenalidomidu 10 mg i 11,6% chorych w grupie lenalidomidu 5 mg).

6 Randomizowane badania kliniczne – subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q

6.1 Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności stosowania lenalidomidu w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q przedstawiono w ramach analizy *post hoc* badania MDS-004 (publikacja Giagounidis 2014³²).

Spośród 205 chorych randomizowanych w badaniu MDS-004, 135 (65,9%) stanowili chorzy z izolowaną delecją 5q, którzy zostali włączeni do populacji ITT w analizie Giagounidis 2014. Łącznie 47 chorych było przydzielonych do grupy lenalidomidu 10 mg, 43 chorych – do grupy lenalidomidu 5 mg, a 45 chorych – do grupy placebo.

Charakterystyka wyjściowa chorych była zbliżona we wszystkich porównywanych grupach (patrz rozdział 4.2.5.2).

Mediana czasu obserwacji chorych wynosiła 35,8 miesiąca.

Ocenę stosowania lenalidomidu w populacji chorych z izolowaną delecją 5q na podstawie dowodów o niższej wiarygodności (badań obserwacyjnych) przedstawiono w rozdziale 1.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI, ang. *red blood cell – transfusion independence*);
- progresja do ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. *acute myeloid leukemia*);
- zmiana stężenia hemoglobiny;
- odpowiedź cytogenetyczna.

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

Dla parametrów NNT podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Tab. 34. Analiza skuteczności LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q – zestawienie wyników.

| Badanie | Liczba chorych w populacji ITT, N | Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg., n (%) / N | Odpowiedź cytogenetyczna łącznie,* n (%) / N | Całkowita odpowiedź cytogenetyczna,* n (%) / N | Częściowa odpowiedź cytogenetyczna,* n (%) / N |
|----------------|-----------------------------------|--|--|--|--|
| MDS-004 | | | | | |
| LEN 10 mg | 47 | 27 (57) | 21 (57)/37 | 13 (35)/37 | 8 (22)/37 |
| LEN 5 mg | 43 | 16 (37) | 6 (23)/26 | 3 (12)/26 | 3 (12)/26 |
| PLA | 45 | 1 (2) | 0 (0)/26 | 0 (0)/26 | 0 (0)/26 |

LEN – lenalidomid; PLA – placebo; ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); * opis w aneksie 13.9.

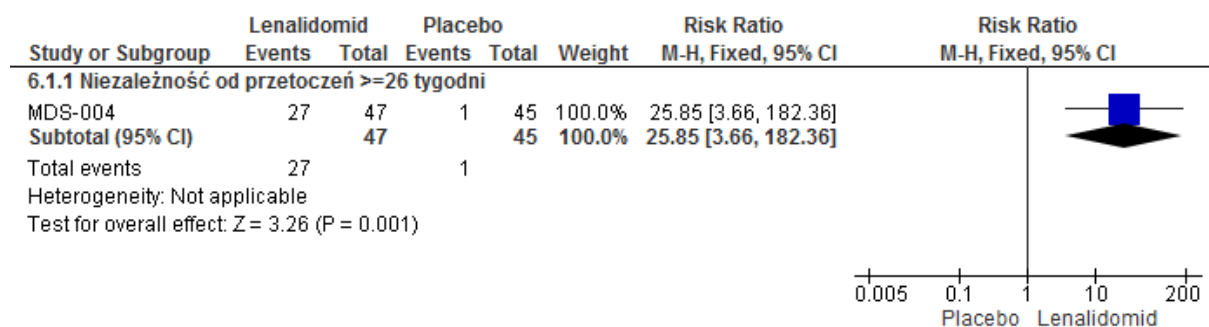
6.1.1 Niezależność od przetoczeń

W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 26 tygodni występowała istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=25,85 [95%CI: 3,66; 182,36], $p=0,001$; RD=0,55 [95%CI: 0,40; 0,70], $p<0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR=16,74 [95%CI: 2,32; 120,86], $p=0,005$; RD=0,35 [95%CI: 0,20; 0,50], $p<0,00001$; NNT_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 6]).

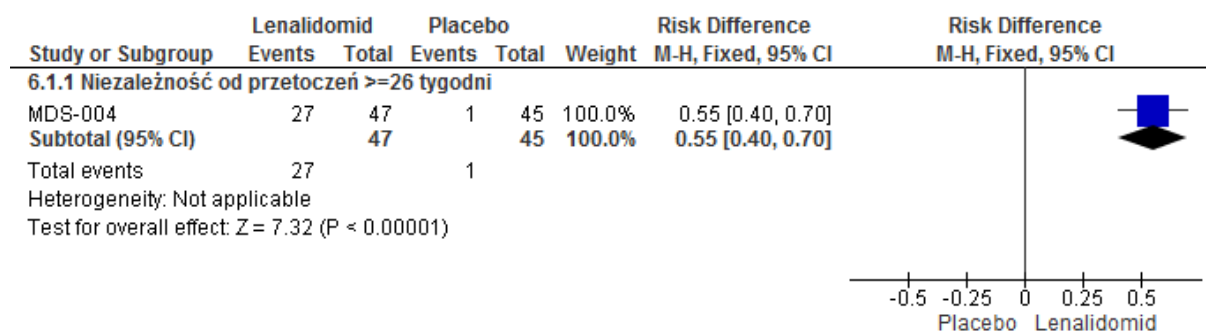
Tab. 35. Analiza skuteczności LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Niezależność od przetoczeń.

| | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNT [95%CI] |
|---|--------------------------------|----------------------|-------|-------------------|----------|-------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| Niezależność od przetoczeń ≥ 26 tyg. | 47/45 | 25,85 [3,66; 182,36] | 0,001 | 0,55 [0,40; 0,70] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| Niezależność od przetoczeń ≥ 26 tyg. | 43/45 | 16,74 [2,32; 120,86] | 0,005 | 0,35 [0,20; 0,50] | <0,00001 | 3 [2; 6] |

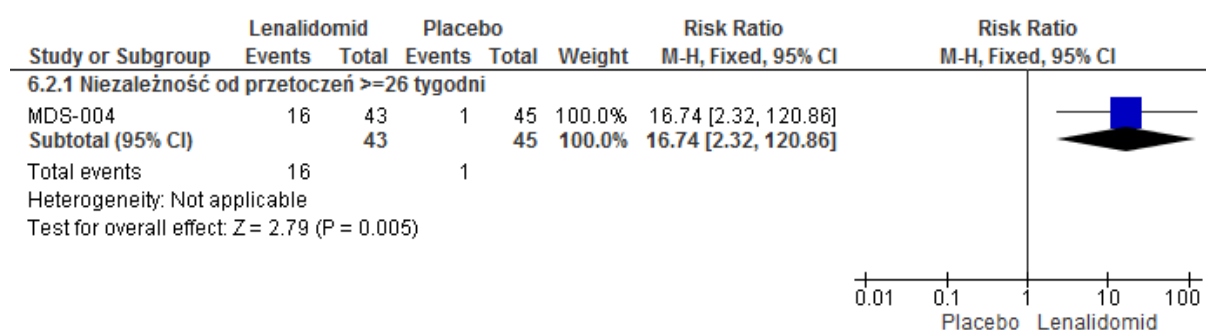
Ryc. 40. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Niezależność od przetoczeń (RR).



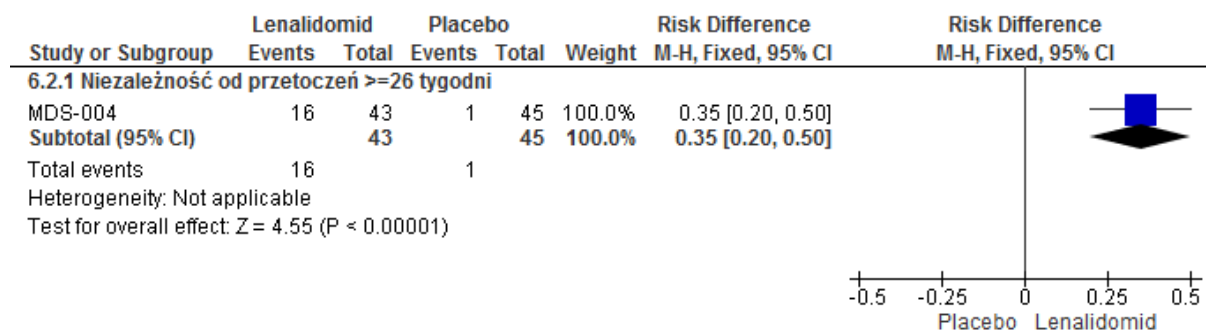
Ryc. 41. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Niezależność od przetoczeń (RD).



Ryc. 42. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Niezależność od przetoczeń (RR).



Ryc. 43. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Niezależność od przetoczeń (RD).



6.1.2 Czas do wystąpienia niezależności od przetoczeń

Spośród chorych z izolowaną delecją 5q, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń trwającą ≥ 26 tygodni mediana czasu do początku odpowiedzi na leczenie wynosiła 4,3 tygodnia (zakres: 0,3-14,7) w grupie lenalidomidu 10 mg oraz 4,2 tygodnia (zakres: 0,3-12,3) w grupie lenalidomidu 5 mg.

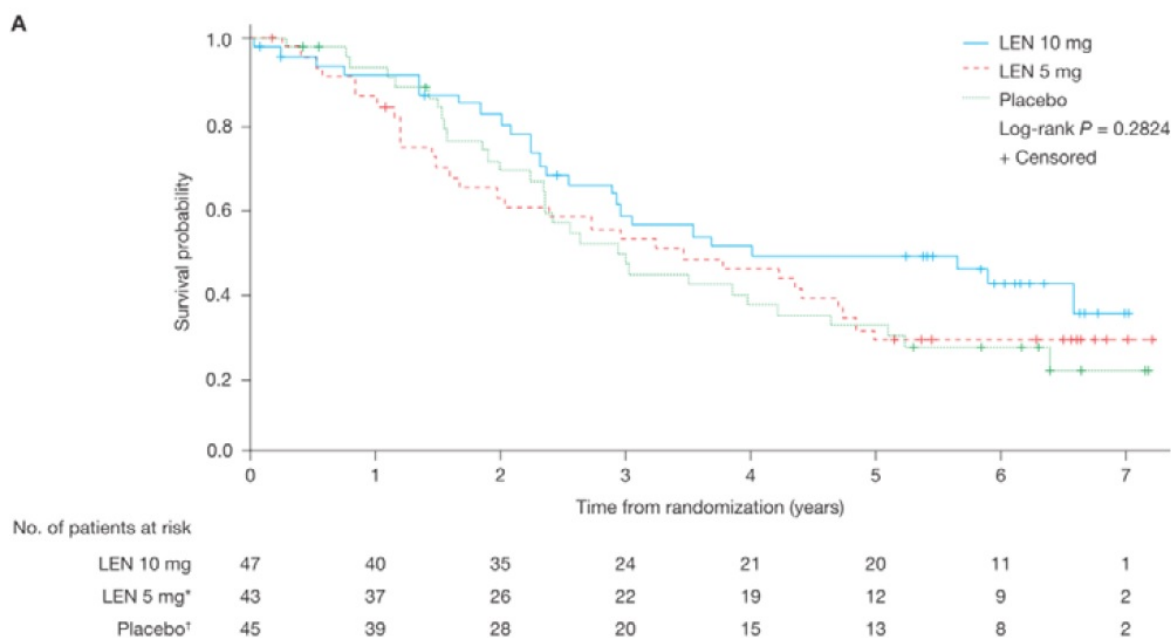
6.1.3 Czas trwania niezależności od przetoczeń

Mediany czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 26 tygodni nie zostały osiągnięte w badaniu w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q. Dolna granica 95%CI wynosiła 1,6 roku w grupie lenalidomidu 10 mg i 0,8 roku w grupie lenalidomidu 5 mg.

6.1.4 Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q wynosiła 4,0 roku [95%CI: 2,5; nie osiągnięto] w grupie lenalidomidu 10 mg, 3,5 roku [95%CI: 1,7; 4,8] w grupie lenalidomidu 5 mg oraz 2,9 roku [95%CI: 2,2; 4,2] w grupie placebo.

Ryc. 7. Przeżycie całkowite w badaniu MDS-004 w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q (źródło: Giagounidis 2014).³²



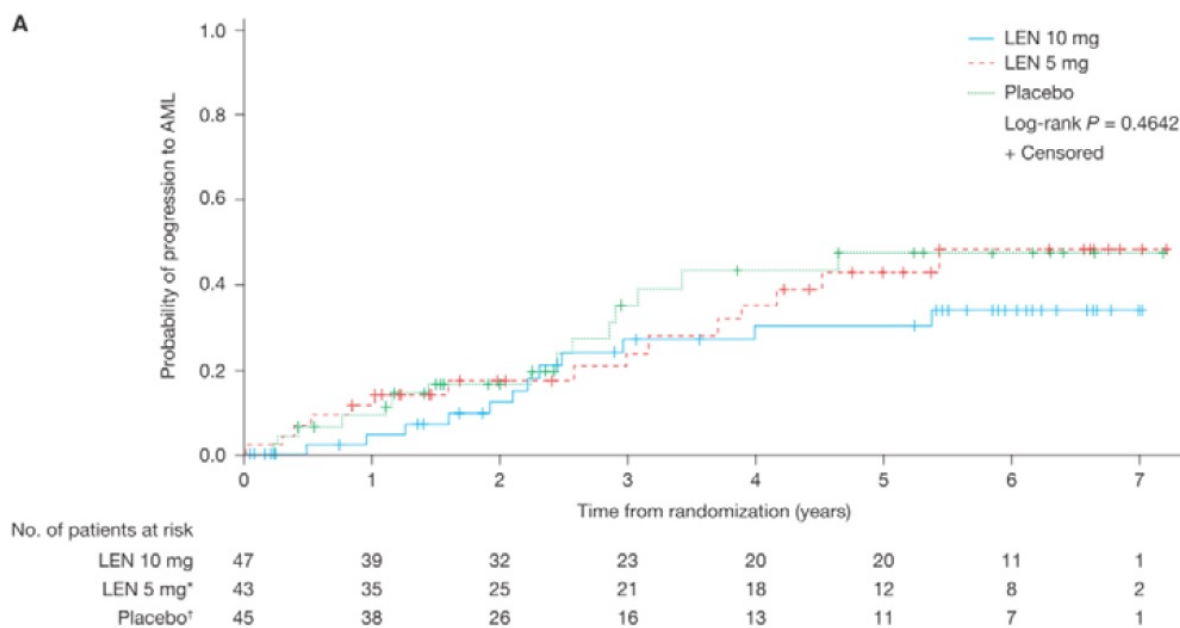
6.1.5 Progresa do ostrej białaczki szpikowej

W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q ryzyko wystąpienia progresji do AML w ciągu 2 lat wynosiło 12,6% [95%CI: 5,4; 27,7] w grupie lenalidomidu 10 mg, 17,4% [95%CI: 8,7; 33,3] w grupie lenalidomidu 5 mg i 16,7% [95%CI: 8,3; 32,0] w grupie placebo, natomiast ryzyko wystąpienia progresji do AML w ciągu 4 lat – odpowiednio: 30,6% [95%CI: 18,1; 48,8], 35,4% [21,4; 54,6] oraz 43,3% [95%CI: 27,6; 63,1].

6.1.6 Czas do progresji do ostrej białaczki szpikowej

Mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML) nie została osiągnięta w grupach lenalidomidu w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q (patrz poniższy rysunek).

Ryc. 8. Czas do progresji do AML w badaniu MDS-004 w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q (źródło: Giagounidis 2014).³²

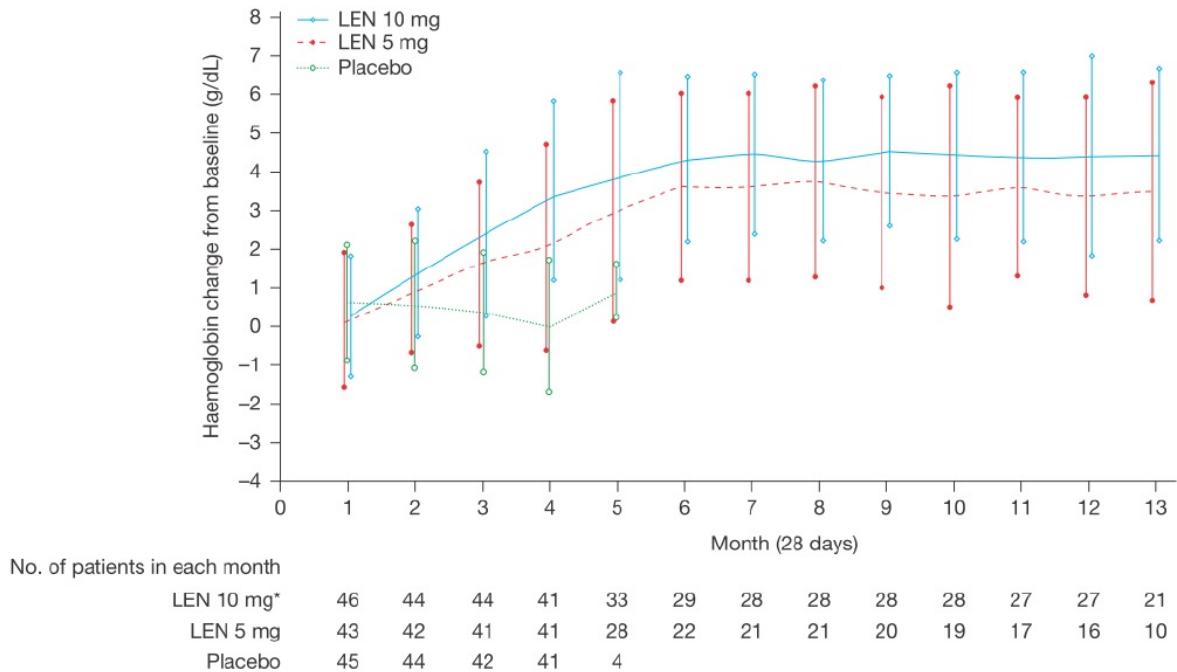


6.1.7 Zmiana stężenia hemoglobiny

Mediana maksymalnego wzrostu stężenia hemoglobiny w podgrupie chorych z niezależnością od przetoczeń trwającą ≥ 26 tygodni wynosiła 6,5 g/dl (zakres: 2,0-8,7) w grupie lenalidomidu 10 mg i 5,4 g/dl (zakres: 1,6-8,5) w grupie lenalidomidu 5 mg (brak danych w grupie placebo).

Na poniższym wykresie przedstawiono zmiany stężenia hemoglobiny w subpopulacji wszystkich chorych z izolowaną delecją 5q.

Ryc. 9. Średnia zmiana stężenia hemoglobiny w badaniu MDS-004 w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q (źródło: Giagounidis 2014).³²



6.1.8 Odpowiedź cytogenetyczna

W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q odpowiedź cytogenetyczna łącznie (całkowita lub częściowa odpowiedź cytogenetyczna: zanik chromosomowych nieprawidłowości bez pojawienia się nowych lub redukcja o co najmniej 50% nieprawidłowości chromosomowych) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych lenalidomidem 10 mg niż w grupie placebo (RR=30,55 [95%CI: 1,93; 482,78], p=0,02; RD=0,57 [95%CI: 0,40; 0,73], p<0,00001; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych lenalidomidem 5 mg niż w grupie placebo (RR=13,00 [95%CI: 0,77; 219,53], p=0,08 – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,23 [95%CI: 0,06; 0,40], p=0,007; NNT_{52 tyg.}=5 [95%CI: 3; 17]).

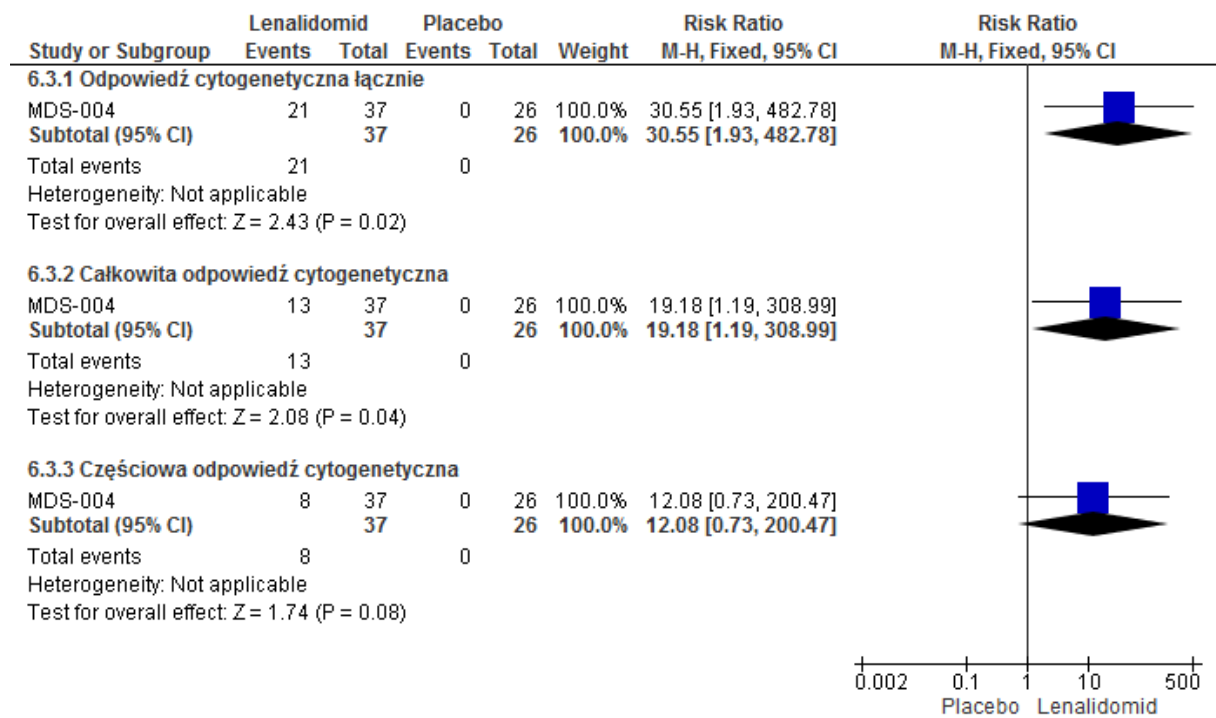
W grupie lenalidomidu 10 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną oraz częściową odpowiedź cytogenetyczną (odpowiednio: RR=19,18 [95%CI: 1,19; 308,99], p=0,04; RD=0,35 [95%CI: 0,19; 0,51], p<0,0001; NNT_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 6] oraz RR=12,08 [95%CI: 0,73; 200,47], p=0,08 – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,22 [95%CI: 0,07; 0,36], p=0,003; NNT_{52 tyg.}=5 [95%CI: 3; 14]).

Częstości występowania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i częściowej odpowiedzi cytogenetycznej były większe w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=7,00 [95%CI: 0,38; 129,11], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,02; 0,25], p=0,10; NNT=na oraz RR=7,00 [95%CI: 0,38; 129,11], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,02; 0,25], p=0,10; NNT=na).

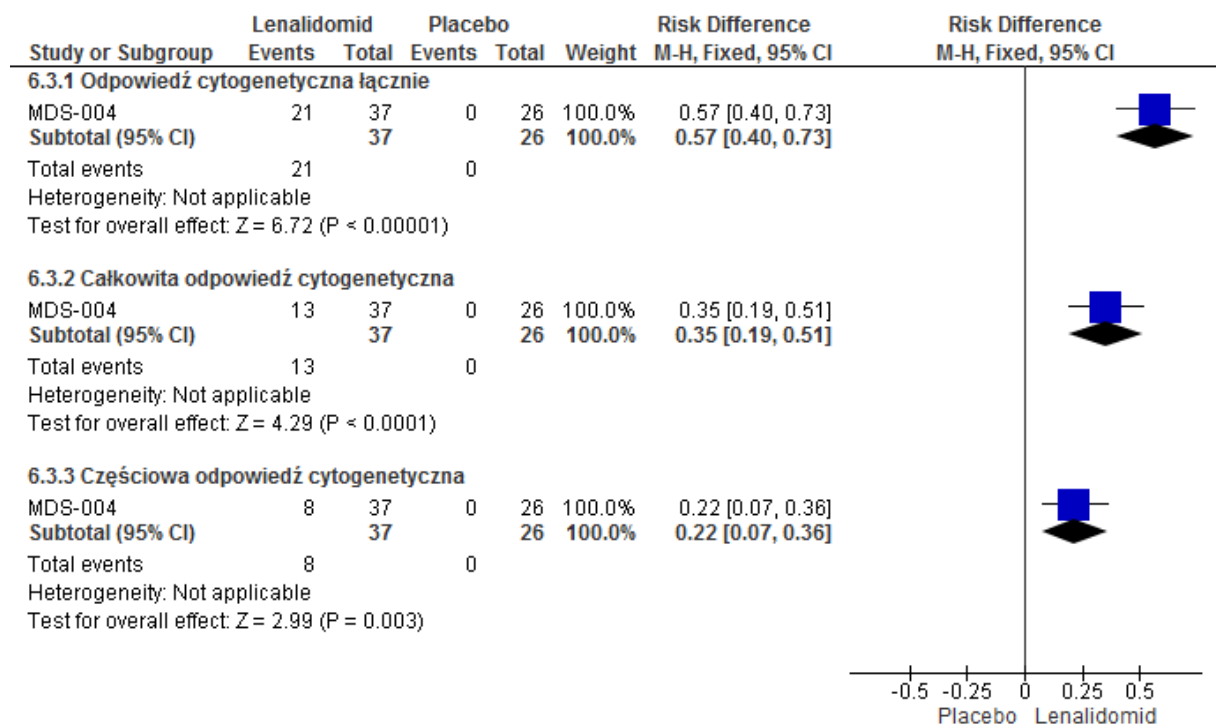
Tab. 36. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Odpowiedź cytogenetyczna.

| | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNT [95%CI] |
|------------------------------------|--------------------------------|----------------------|------|--------------------|----------|-------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| Odpowiedź cytogenetyczna łącznie | 37/26 | 30,55 [1,93; 482,78] | 0,02 | 0,57 [0,40; 0,73] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| Całkowita odpowiedź cytogenetyczna | 37/26 | 19,18 [1,19; 308,99] | 0,04 | 0,35 [0,19; 0,51] | <0,0001 | 3 [2; 6] |
| Częściowa odpowiedź cytogenetyczna | 37/26 | 12,08 [0,73; 200,47] | 0,08 | 0,22 [0,07; 0,36] | 0,003 | 5 [3; 14] |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| Odpowiedź cytogenetyczna łącznie | 26/26 | 13,00 [0,77; 219,53] | 0,08 | 0,23 [0,06; 0,40] | 0,007 | 5 [3; 17] |
| Całkowita odpowiedź cytogenetyczna | 26/26 | 7,00 [0,38; 129,11] | ns | 0,12 [-0,02; 0,25] | 0,10 | na |
| Częściowa odpowiedź cytogenetyczna | 26/26 | 7,00 [0,38; 129,11] | ns | 0,12 [-0,02; 0,25] | 0,10 | na |

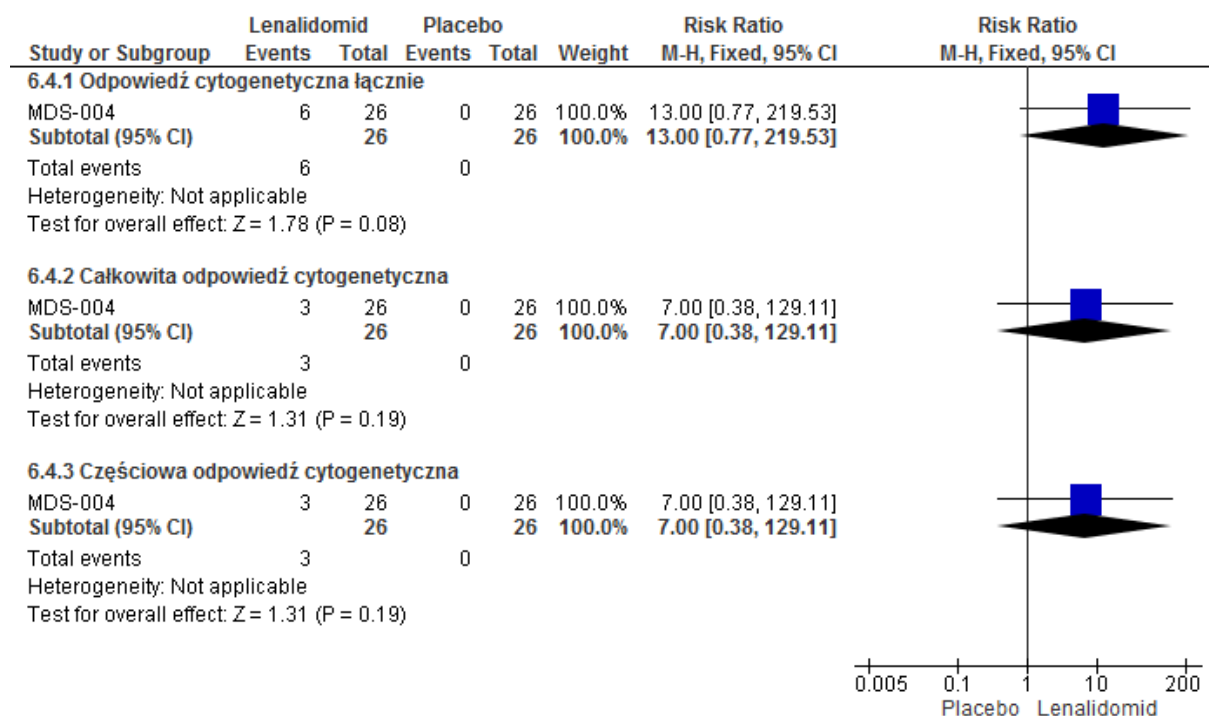
Ryc. 44. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Odpowiedź cytogenetyczna (RR).



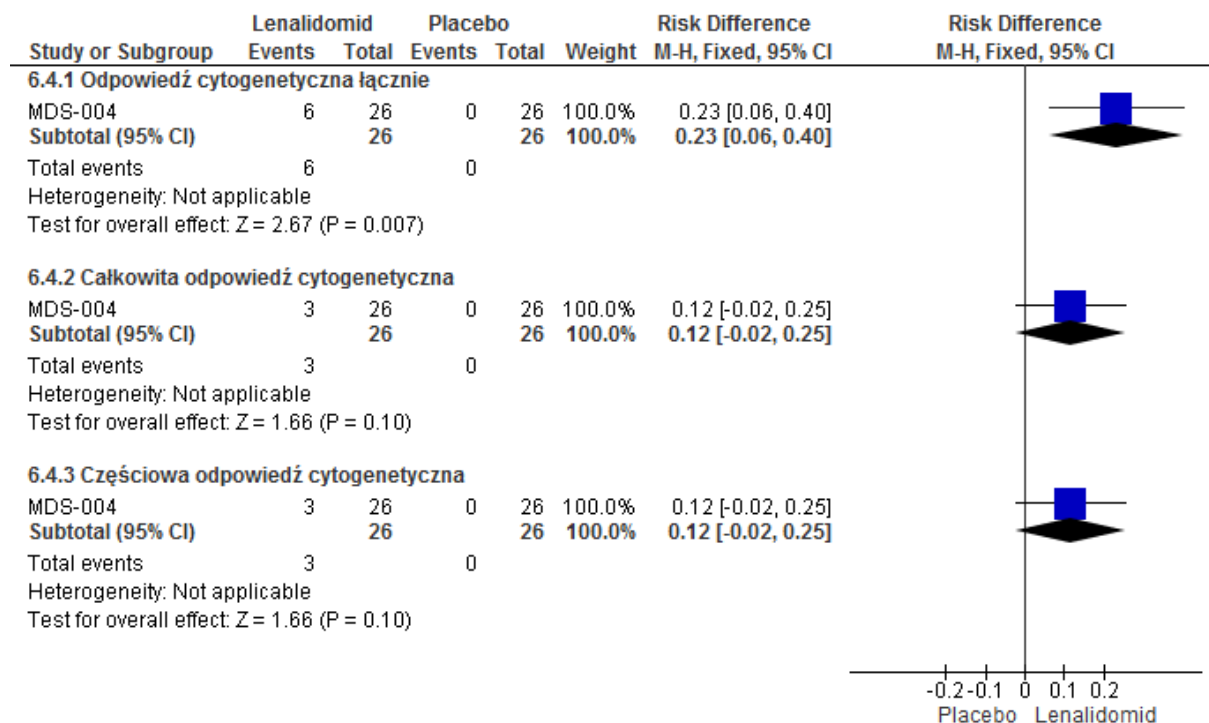
Ryc. 45. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Odpowiedź cytogenetyczna (RD).



Ryc. 46. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Odpowiedź cytogenetyczna (RR).



Ryc. 47. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Odpowiedź cytogenetyczna (RD).



6.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q przedstawiono w ramach analizy *post hoc* badania MDS-004 (publikacja Giagounidis 2014³²).

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED] [REDACTED] *Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Warszawa, lipiec 2014*).

Odnaleziono oświadczenia Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związane z bezpieczeństwem analizowanej terapii oraz komunikaty nadesłane do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale dotyczącym populacji całkowitej (rozdział 5.2).

Zgodnie z komunikatem nadesłanym przez firmę Celgene do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w badaniu klinicznym wykazano zwiększone ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od przetoczeń i ze złożonymi zmianami cytogenetycznymi na początku badania w porównaniu z pacjentami z izolowaną delecją 5q. Szacowane skumulowane ryzyko progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8%, w porównaniu do 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną oraz 38,6% u pacjentów ze złożonym kariotypem. W związku z tym, stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Revlimid u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi związanymi z delecją 5q oraz złożonymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi pozostaje nieznany. Z tego względu leczenie produktem Revlimid jest ograniczone do pacjentów z izolowaną delecją 5q, bez dodatkowych nieprawidłowości cytogenetycznych, ponieważ u tych pacjentów ryzyko wystąpienia progresji do ostrej białaczki szpikowej oceniono jako niższe.³⁰

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- poszczególne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ;
- poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu.

Ocenę przeżycia całkowitego chorych i progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej przedstawiono w ramach analizy skuteczności (rozdz. 6.1).

W badaniu MDS-004 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

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

Analizę przeżycia chorych przedstawiono w rozdziale 6.1.4.

Dla parametrów NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q – zestawienie wyników.

| Badanie | Liczba chorych w populacji ITT, N | Krwotoczne ZN,* n (%) | Infekcje,* n (%) | ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%) |
|----------------|-----------------------------------|-----------------------|------------------|--|
| MDS-004 | | | | |
| LEN 10 mg | 47 | 12 (26) | 30 (64) | 3 (6) |
| LEN 5 mg | 43 | 9 (21) | 25 (58) | 7 (16) |
| PLA | 45 | 7 (16) | 13 (29) | 2 (4) |

LEN – lenalidomid; PLA – placebo; ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); ZN – zdarzenia niepożądane; * każdego stopnia.

Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q – zestawienie wyników, c.d.

| Badanie | Liczba chorych w populacji ITT, N | ZN stopnia 3/4 łącznie, n (%) | Neutropenia stopnia 3/4, n (%) | Trombocytopenia stopnia 3/4, n (%) | Leukopenia stopnia 3/4, n (%) | Anemia stopnia 3/4, n (%) | Zakrzepica żył głębokich stopnia 3/4, n (%) |
|----------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---|
| MDS-004 | | | | | | | |
| LEN 10 mg | 47 | 45 (96) | 35 (74) | 18 (38) | 5 (11) | 2 (4) | 3 (6) |
| LEN 5 mg | 43 | 40 (93) | 33 (77) | 16 (37) | 5 (12) | 3 (7) | 0 (0) |
| PLA | 45 | 19 (42) | 7 (16) | 1 (2) | 0 (0) | 3 (7) | 1 (2) |

LEN – lenalidomid; PLA – placebo; ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); ZN – zdarzenia niepożądane.

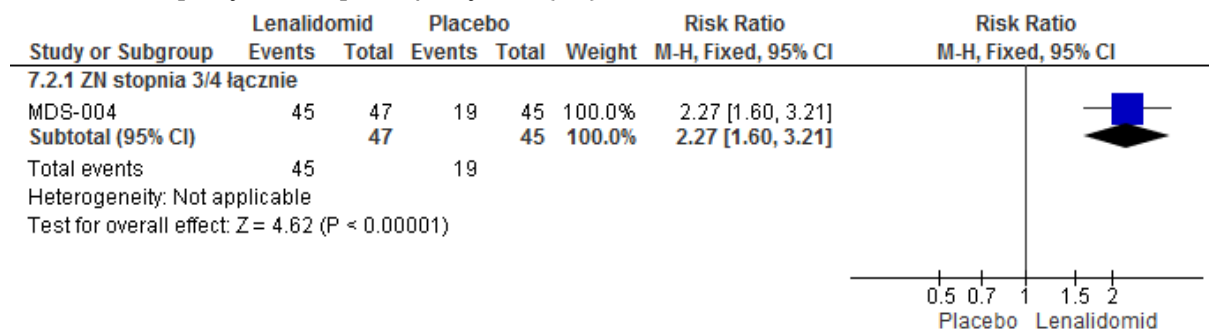
6.2.1 Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie

W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=2,27 [95%CI: 1,60; 3,21], $p < 0,00001$; RD=0,54 [95%CI: 0,38; 0,69], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR=2,20 [95%CI: 1,55; 3,13], $p < 0,0001$; RD=0,51 [95%CI: 0,34; 0,67], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]).

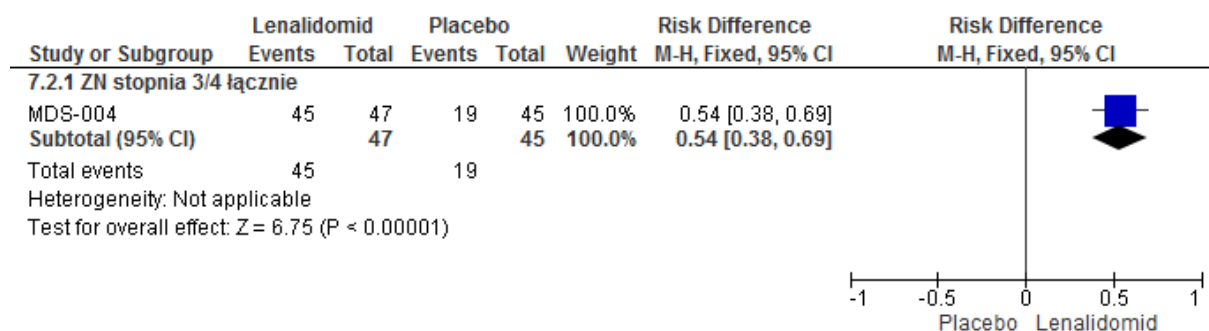
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie.

| Zdarzenie niepo- żądane | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNH [95%CI] |
|----------------------------|--------------------------------|-------------------|----------|-------------------|----------|----------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| ZN stopnia 3/4 łącznie | 47/45 | 2,27 [1,60; 3,21] | <0,00001 | 0,54 [0,38; 0,69] | <0,00001 | 1 [1; 2] |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| ZN stopnia 3/4 łącznie | 43/45 | 2,20 [1,55; 3,13] | <0,0001 | 0,51 [0,34; 0,67] | <0,00001 | 1 [1; 2] |

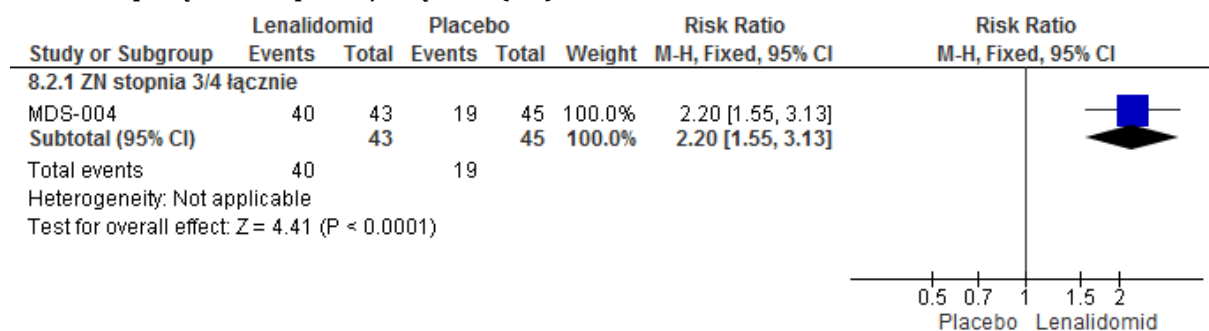
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RR).



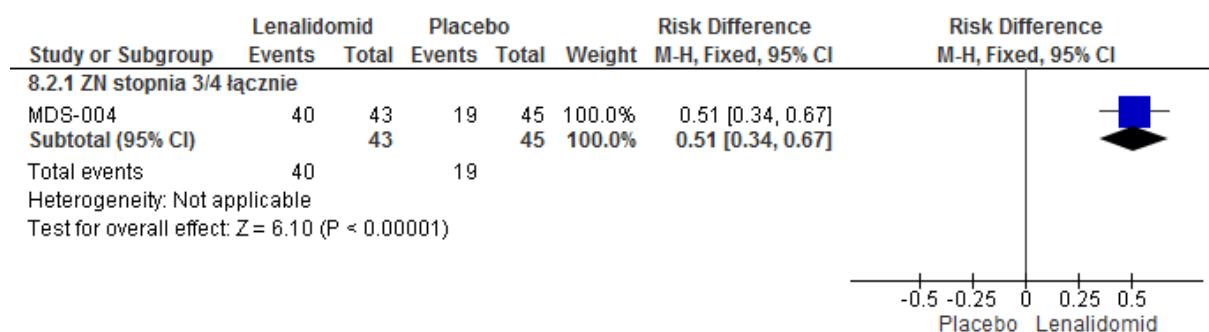
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RD).



Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RR).



Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RD).



6.2.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4

W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q spośród zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 (występujących u $\geq 5\%$ chorych) w grupie lenalidomidu 10 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały: neutropenia (RR=4,79 [95%CI: 2,37; 9,65], $p < 0,0001$; RD=0,59 [95%CI: 0,43; 0,75], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]), trombocytopenia (RR=17,23 [95%CI: 2,40; 123,80], $p = 0,005$; RD=0,36 [95%CI: 0,22; 0,51], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 4]) i leukopenia (RR=10,54 [95%CI: 0,60; 185,31], $p = ns$; RD=0,11 [95%CI: 0,01; 0,20], $p = 0,03$; NNH_{52 tyg.}=9 [95%CI: 4; 87]). Częstości występowania anemii i zakrzepicy żył głębokich były zbliżone w grupach lenalidomidu 10

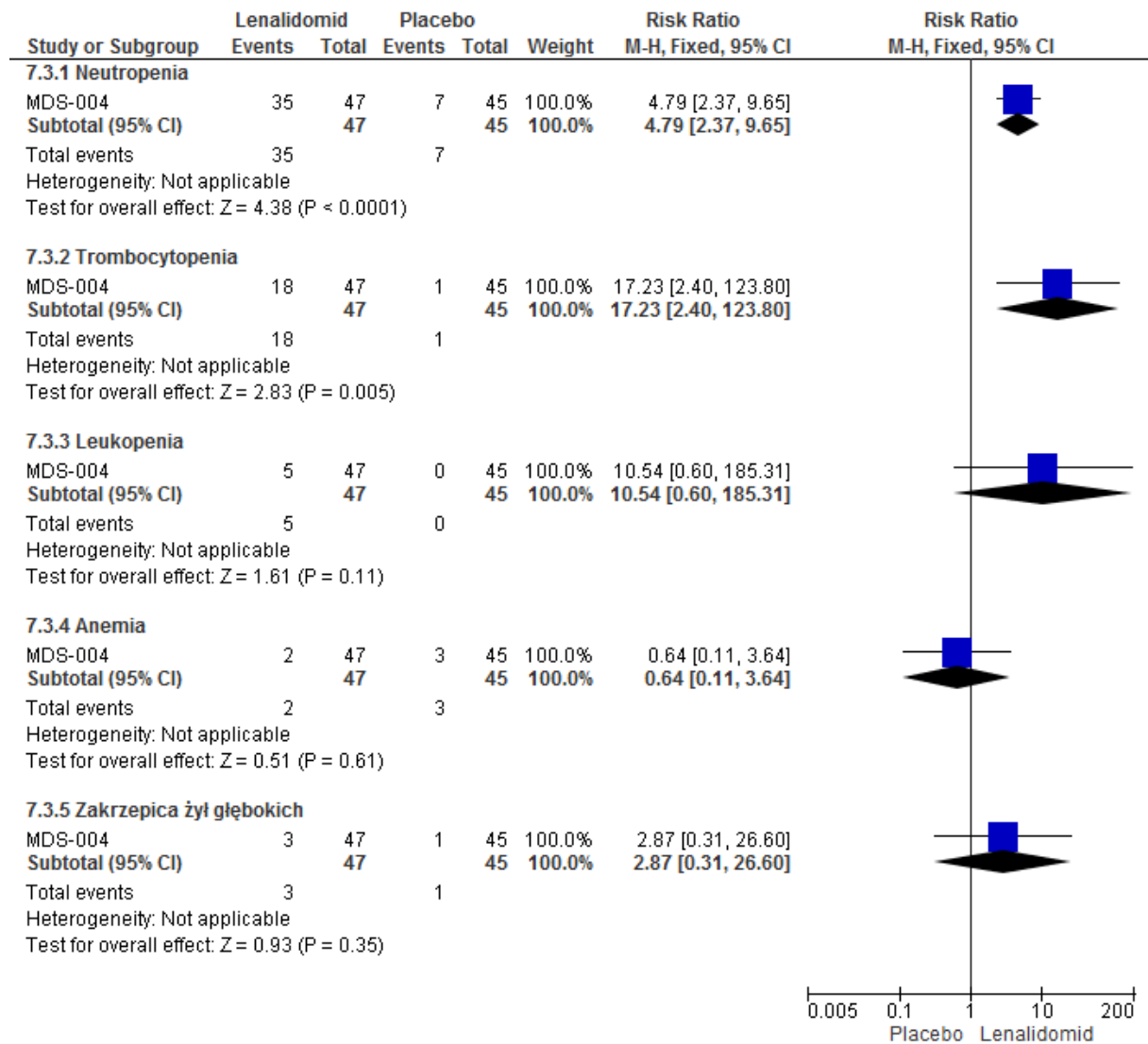
mg i placebo (odpowiednio: RR=0,64 [95%CI: 0,11; 3,64], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,12; 0,07], p=ns; NNH=na oraz RR=2,87 [95%CI: 0,31; 26,60], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,12], p=ns; NNH=na).

W grupie lenalidomidu 5 mg obserwowano istotnie statystycznie większe częstości występowania: neutropenii (RR=4,93 [95%CI: 2,45; 9,94], p<0,00001; RD=0,61 [95%CI: 0,45; 0,78], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]), trombocytopenii (RR=16,74 [95%CI: 2,32; 120,86], p=0,005; RD=0,35 [95%CI: 0,20; 0,50], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 5]) i leukopenii (RR=11,50 [95%CI: 0,66; 201,90], p=0,09 – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,12 [95%CI: 0,01; 0,22], p=0,03; NNH_{52 tyg.}=8 [95%CI: 4; 71]). Częstości występowania anemii i zakrzepicy żył głębokich były zbliżone w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (odpowiednio: RR=1,05 [95%CI: 0,22; 4,90], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,10; 0,11], p=ns; NNH=na oraz RR=0,35 [95%CI: 0,01; 8,33], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH=na).

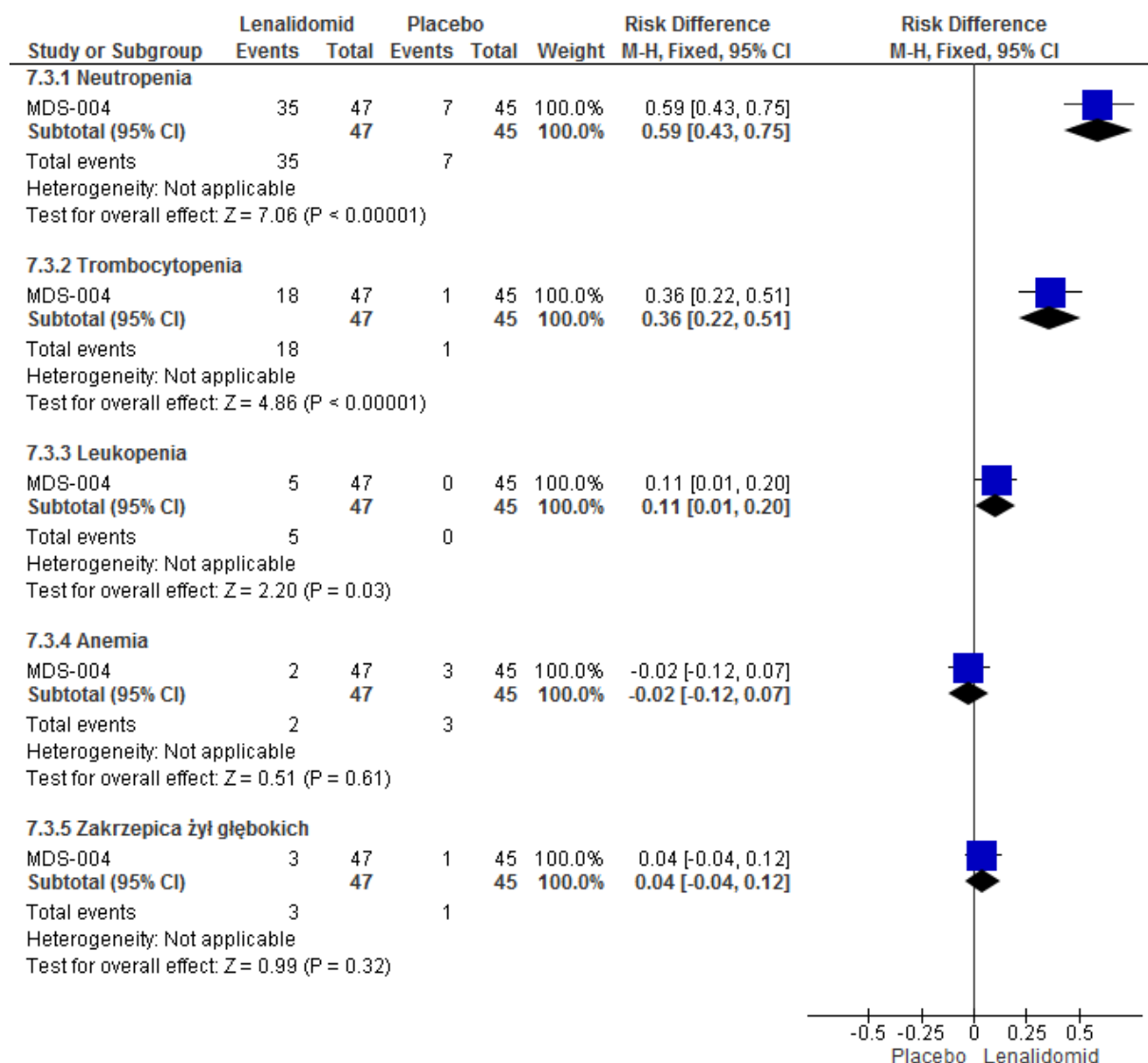
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4.

| Zdarzenie niepożądane | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNH [95%CI] |
|--------------------------|--------------------------------|----------------------|----------|---------------------|----------|-------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| Neutropenia | 47/45 | 4,79 [2,37; 9,65] | <0,0001 | 0,59 [0,43; 0,75] | <0,00001 | 1 [1; 2] |
| Trombocytopenia | 47/45 | 17,23 [2,40; 123,80] | 0,005 | 0,36 [0,22; 0,51] | <0,00001 | 2 [1; 4] |
| Leukopenia | 47/45 | 10,54 [0,60; 185,31] | ns | 0,11 [0,01; 0,20] | 0,03 | 9 [4; 87] |
| Anemia | 47/45 | 0,64 [0,11; 3,64] | ns | -0,02 [-0,12; 0,07] | ns | na |
| Zakrzepica żył głębokich | 47/45 | 2,87 [0,31; 26,60] | ns | 0,04 [-0,04; 0,12] | ns | na |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| Neutropenia | 43/45 | 4,93 [2,45; 9,94] | <0,00001 | 0,61 [0,45; 0,78] | <0,00001 | 1 [1; 2] |
| Trombocytopenia | 43/45 | 16,74 [2,32; 120,86] | 0,005 | 0,35 [0,20; 0,50] | <0,00001 | 2 [1; 5] |
| Leukopenia | 43/45 | 11,50 [0,66; 201,90] | 0,09 | 0,12 [0,01; 0,22] | 0,03 | 8 [4; 71] |
| Anemia | 43/45 | 1,05 [0,22; 4,90] | ns | 0,003 [-0,10; 0,11] | ns | na |
| Zakrzepica żył głębokich | 43/45 | 0,35 [0,01; 8,33] | ns | -0,02 [-0,08; 0,04] | ns | na |

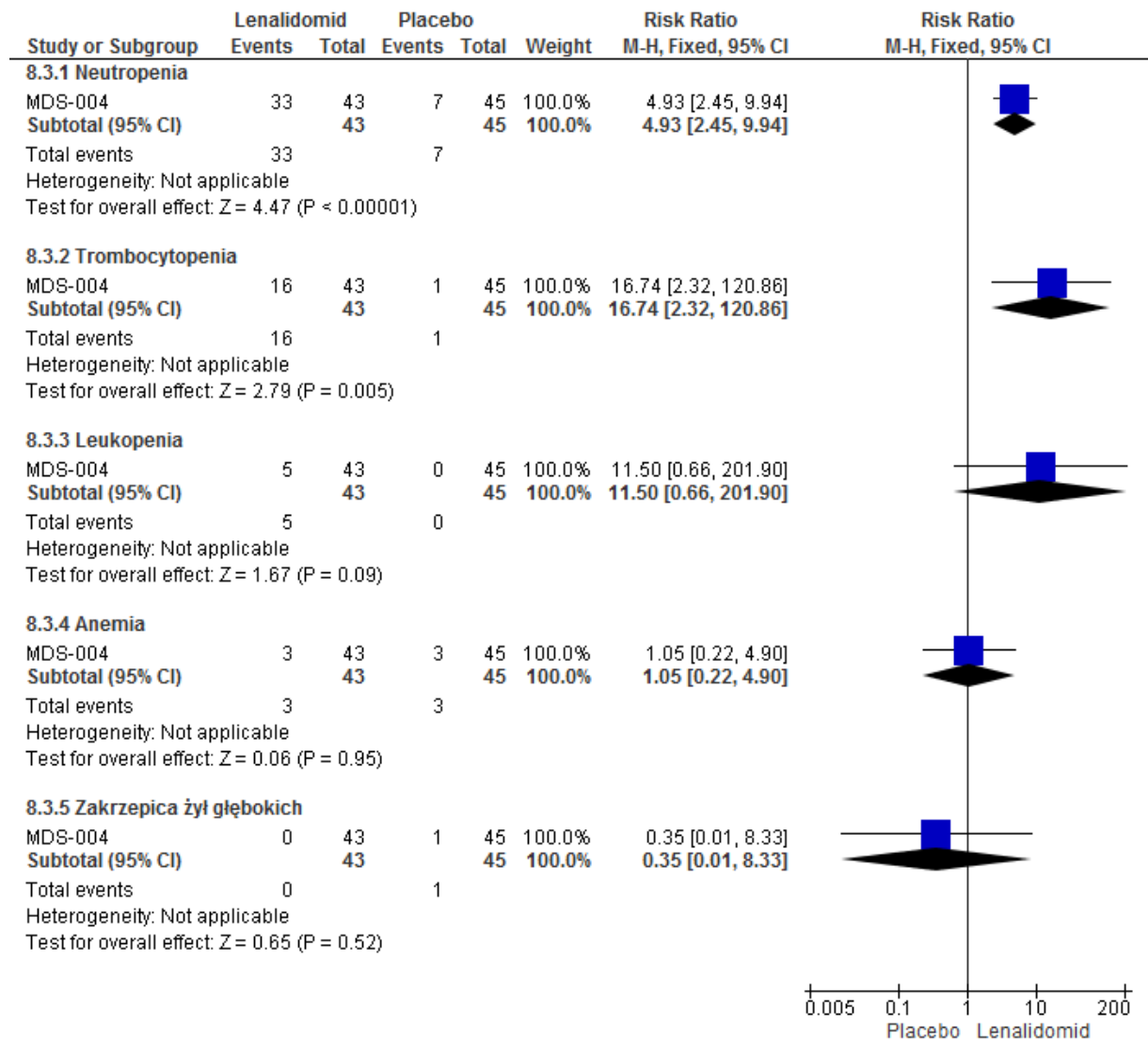
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RR).



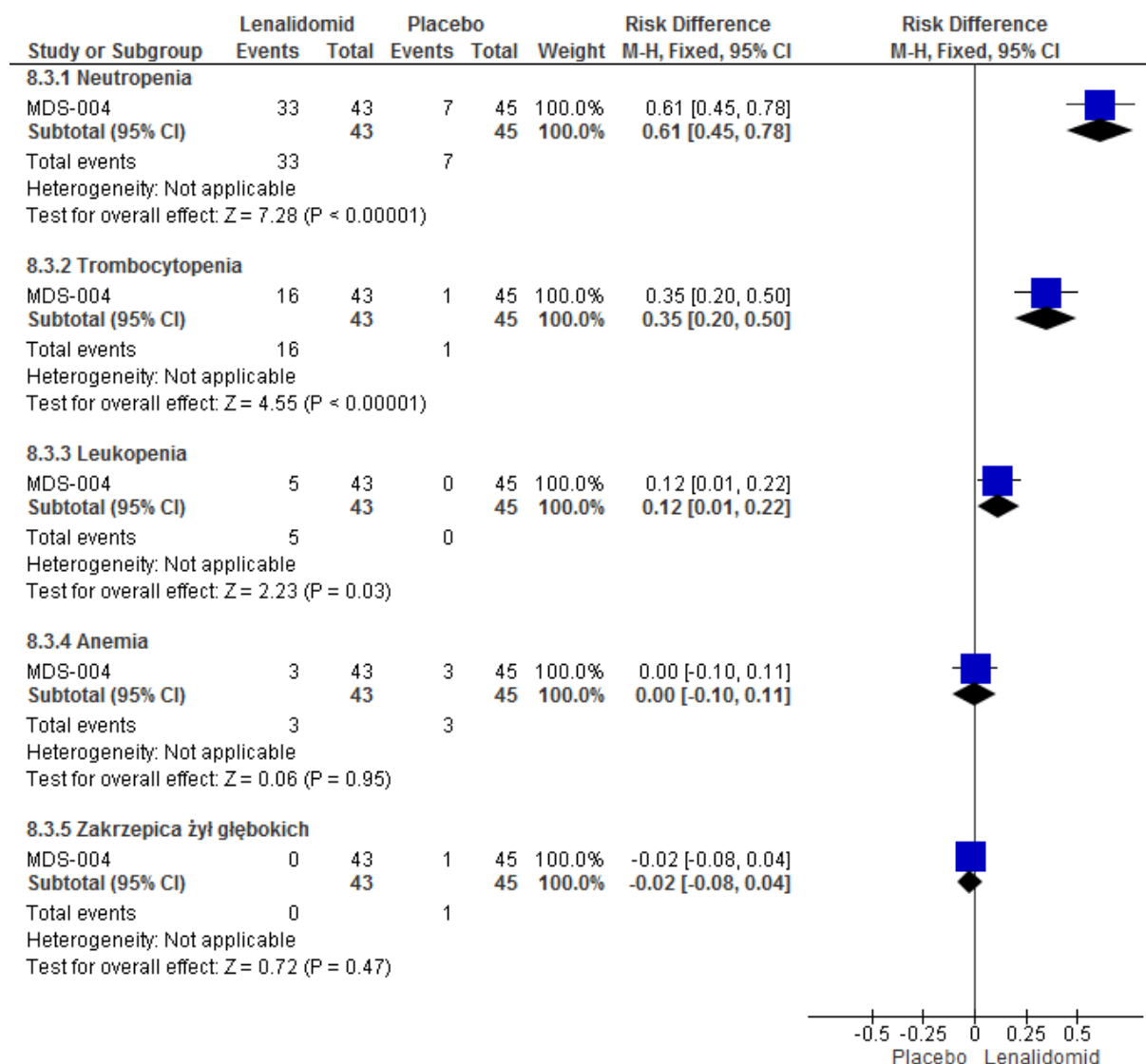
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RD).



Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RR).



Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RD).



6.2.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

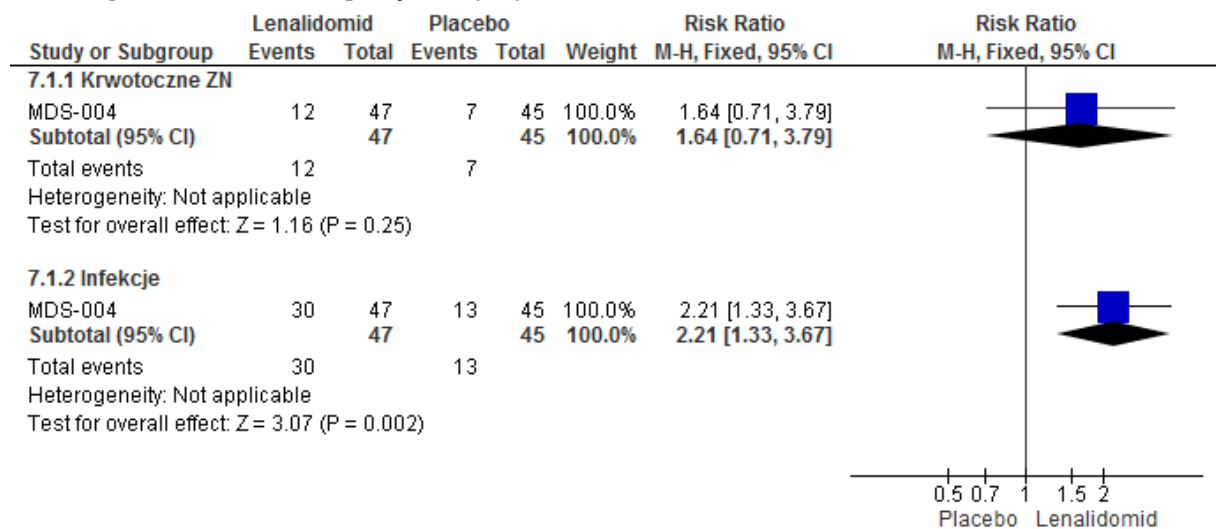
W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q częstości występowania krwotocznych zdarzeń niepożądanych były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=1,64 [95%CI: 0,71; 3,79], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,06; 0,26], p=ns; NNH=na) oraz w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (RR=1,35 [95%CI: 0,55; 3,29], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,11; 0,21], p=ns; NNH=na).

Infekcje występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=2,21 [95%CI: 1,33; 3,67], p=0,002; RD=0,35 [95%CI: 0,16; 0,54], p=0,0003; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 6]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR=2,01 [95%CI: 1,19; 3,40], p=0,009; RD=0,29 [95%CI: 0,09; 0,49], p=0,004; NNH_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 10]).

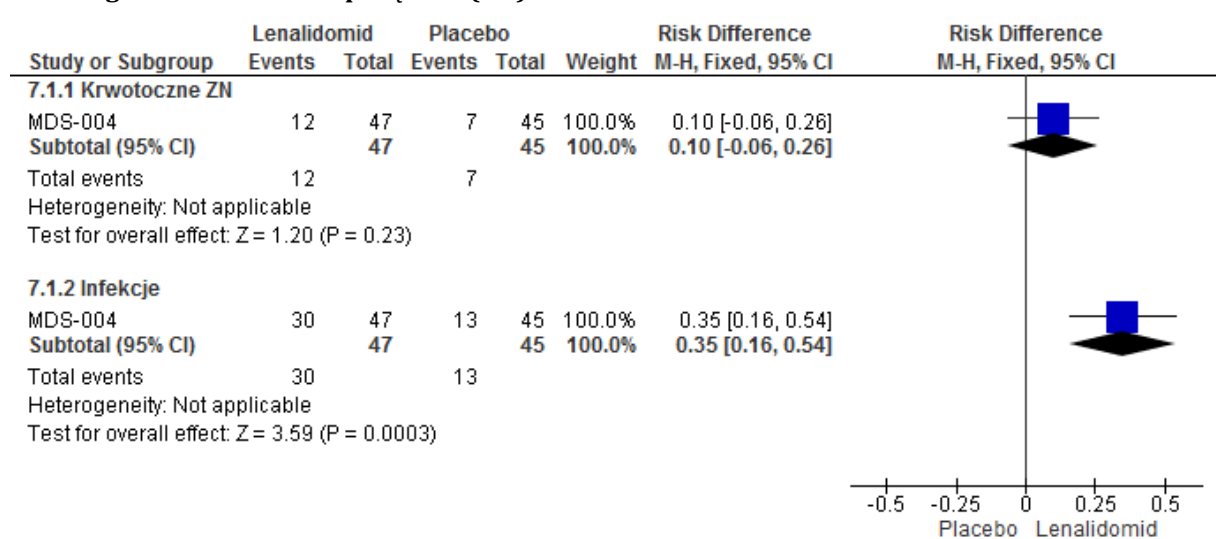
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

| Zdarzenie niepo- żądane | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNH [95%CI] |
|----------------------------|--------------------------------|-------------------|-------|--------------------|--------|----------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| Krwotoczne ZN | 47/45 | 1,64 [0,71; 3,79] | ns | 0,10 [-0,06; 0,26] | ns | na |
| Infekcje | 47/45 | 2,21 [1,33; 3,67] | 0,002 | 0,35 [0,16; 0,54] | 0,0003 | 2 [1; 6] |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| Krwotoczne ZN | 43/45 | 1,35 [0,55; 3,29] | ns | 0,05 [-0,11; 0,21] | ns | na |
| Infekcje | 43/45 | 2,01 [1,19; 3,40] | 0,009 | 0,29 [0,09; 0,49] | 0,004 | 3 [2; 10] |

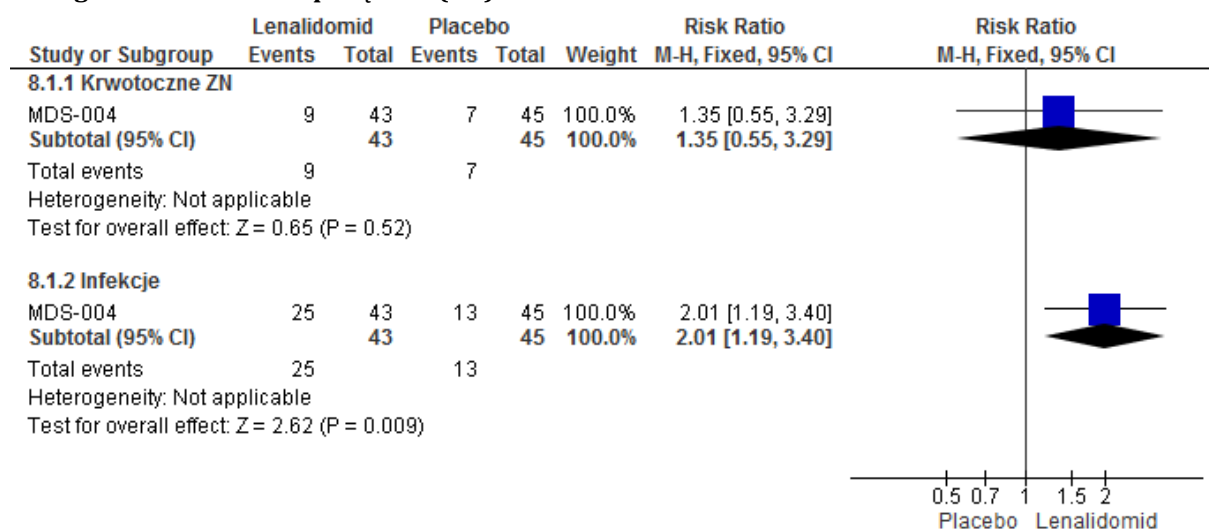
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RR).



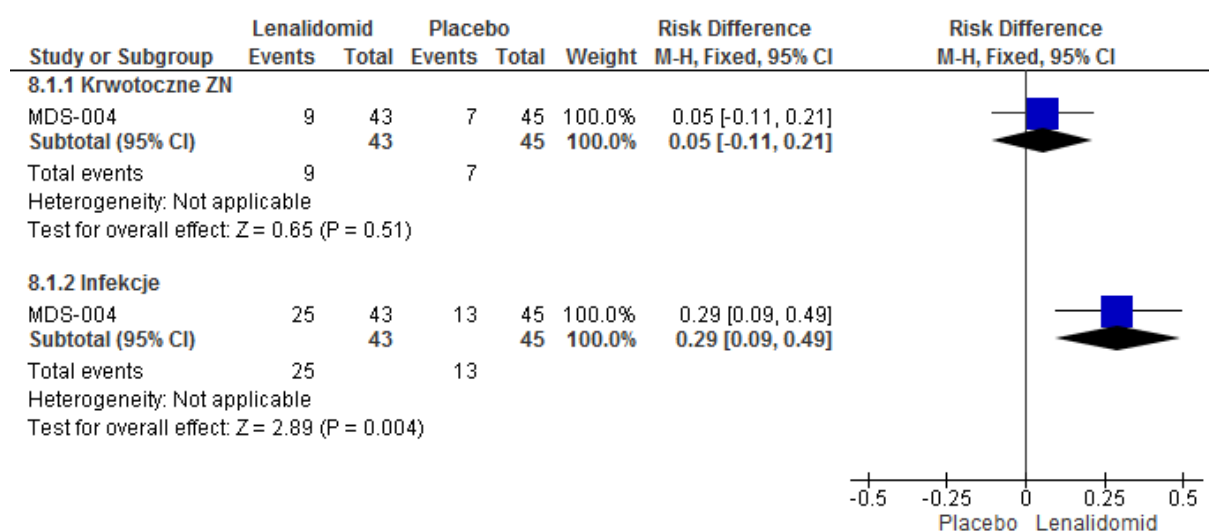
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RR).



Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



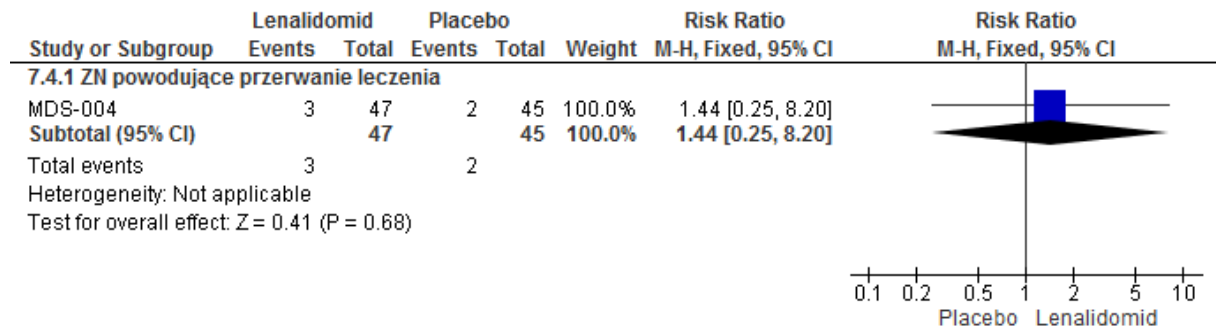
6.2.4 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były porównywalne w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=1,44 [95%CI: 0,25; 8,20], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,07; 0,11], p=ns; NNH=na) oraz w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (RR=3,66 [95%CI: 0,81; 16,66], p=0,09 – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,24], p=0,06 – wynik nieistotny statystycznie; NNH=na).

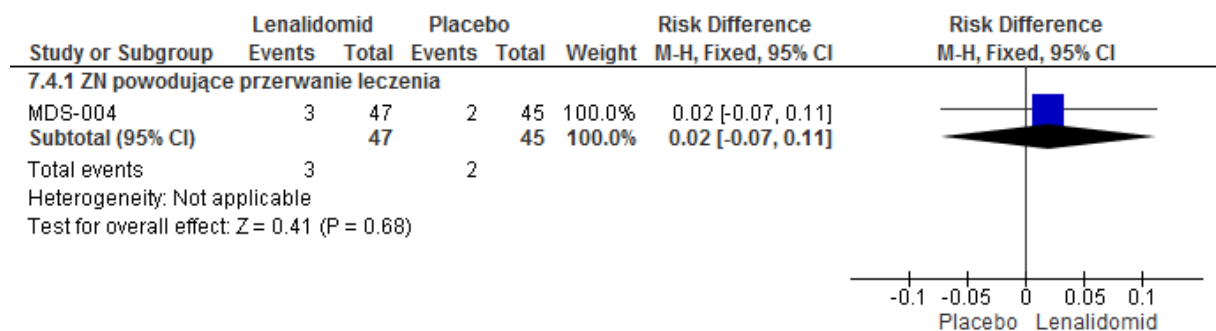
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. ZN powodujące przerwanie leczenia.

| Zdarzenie niepożą- dane | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNH [95%CI] |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------|------|--------------------|------|-------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| ZN powodujące przerwanie leczenia | 47/45 | 1,44 [0,25; 8,20] | ns | 0,02 [-0,07; 0,11] | ns | na |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| ZN powodujące przerwanie leczenia | 43/45 | 3,66 [0,81; 16,66] | 0,09 | 0,12 [-0,01; 0,24] | 0,06 | na |

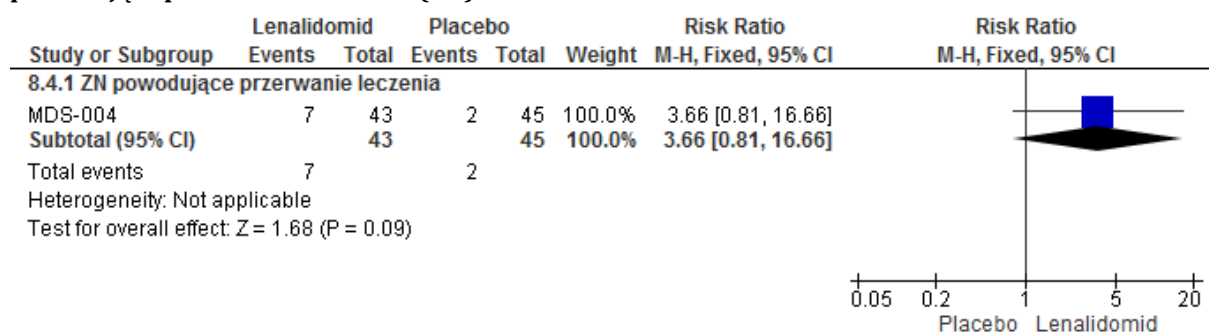
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. ZN powodujące przerwanie leczenia (RR).



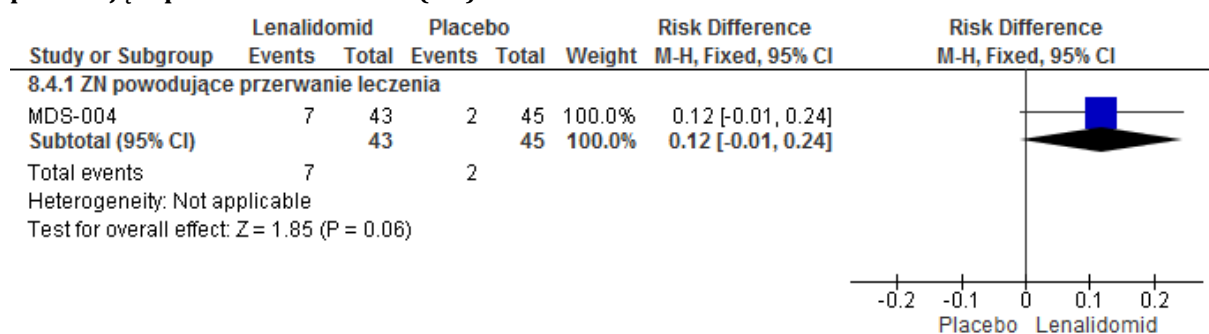
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. ZN powodujące przerwanie leczenia (RD).



Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. ZN powodujące przerwanie leczenia (RR).



Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. ZN powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.2.5 Zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu

Zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu raportowano u 28 chorych (59,6%) w grupie lenalidomidu 10 mg i 25 chorych (58,1%) w grupie lenalidomidu 5 mg.

7 Zestawienie wyników badań randomizowanych

7.1 Populacja całkowita

Tab. 43. Zestawienie wyników w populacji całkowitej w badaniu MDS-004. LEN vs PLA.

| Punkt końcowy | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNT/NNH [95%CI] |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------|---------------------|----------|-----------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg.* | 41/51 | 9,54 [3,08; 29,54] | <0,0001 | 0,50 [0,34; 0,67] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| Odpowiedź cytogenetyczna łącznie* | 41/51 | 53,24 [3,32; 853,19] | 0,005 | 0,51 [0,36; 0,67] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| Całkowita odpowiedź cytogenetyczna* | 41/51 | 30,95 [1,89; 507,63] | 0,02 | 0,29 [0,15; 0,43] | <0,0001 | 4 [3; 7] |
| Częściowa odpowiedź cytogenetyczna* | 34/35 | 1,65 [0,60; 4,53] | ns | 0,09 [-0,09; 0,28] | ns | na |
| ZN stopnia 3/4 łącznie | 69/67 | 2,18 [1,64; 2,88] | <0,00001 | 0,51 [0,38; 0,64] | <0,00001 | 1 [1; 2] |
| Neutropenia stopnia 3/4 | 69/67 | 5,05 [2,81; 9,08] | <0,00001 | 0,60 [0,47; 0,74] | <0,00001 | 1 [1; 2] |
| Trombocytopenia stopnia 3/4 | 69/67 | 27,19 [3,81; 194,21] | 0,001 | 0,39 [0,27; 0,51] | <0,00001 | 2 [1; 3] |
| Leukopenia stopnia 3/4 | 69/67 | 12,63 [0,73; 219,86] | 0,08 | 0,09 [0,02; 0,16] | 0,02 | 11 [6; 62] |
| Anemia stopnia 3/4 | 69/67 | 0,32 [0,07; 1,55] | ns | -0,06 [-0,14; 0,02] | ns | na |
| Zakrzepica żył głębokich stopnia 3/4 | 69/67 | 3,88 [0,45; 33,86] | ns | 0,04 [-0,02; 0,11] | ns | na |
| ZN powodujące przerwanie leczenia | 69/67 | 1,94 [0,51; 7,45] | ns | 0,04 [-0,04; 0,13] | ns | na |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg.* | 47/51 | 7,23 [2,30; 22,78] | 0,0007 | 0,37 [0,21; 0,52] | <0,00001 | 3 [2; 5] |
| Odpowiedź cytogenetyczna łącznie* | 47/51 | 27,08 [1,65; 445,08] | 0,02 | 0,26 [0,13; 0,38] | <0,0001 | 4 [3; 8] |
| Całkowita odpowiedź cytogenetyczna* | 47/51 | 16,25 [0,95; 276,94] | 0,05 | 0,15 [0,04; 0,26] | 0,006 | 7 [4; 24] |

| Punkt końcowy | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNT/NNH [95%CI] |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------|
| Częściowa odpowiedź cytogenetyczna* | 32/35 | 2,19 [0,84; 5,72] | ns | 0,17 [-0,03; 0,37] | 0,09 | na |
| ZN stopnia 3/4 łącznie | 69/67 | 2,08 [1,56; 2,76] | <0,00001 | 0,47 [0,33; 0,60] | <0,00001 | 2 [1; 3] |
| Neutropenia stopnia 3/4 | 69/67 | 4,95 [2,75; 8,92] | <0,00001 | 0,59 [0,46; 0,72] | <0,00001 | 1 [1; 2] |
| Trombocytopenia stopnia 3/4 | 69/67 | 22,33 [3,10; 160,74] | 0,002 | 0,32 [0,20; 0,43] | <0,00001 | 3 [2; 4] |
| Leukopenia stopnia 3/4 | 69/67 | 18,46 [1,10; 310,95] | 0,04 | 0,13 [0,05; 0,21] | 0,002 | 7 [4; 20] |
| Anemia stopnia 3/4 | 69/67 | 0,65 [0,19; 2,19] | ns | -0,03 [-0,12; 0,06] | ns | na |
| Zakrzepica żył głębokich stopnia 3/4 | 69/67 | 0,97 [0,06; 15,21] | ns | -0,0004 [-0,04; 0,04] | ns | na |
| ZN powodujące przerwanie leczenia | 69/67 | 3,88 [1,15; 13,15] | 0,03 | 0,13 [0,03; 0,23] | 0,01 | 7 [4; 37] |

* w populacji mITT

7.2 Subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q

Tab. 44. Zestawienie wyników w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q w badaniu MDS-004. LEN vs PLA.

| Punkt końcowy | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNT/NNH [95%CI] |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------|---------------------|----------|-----------------|
| LEN 10 mg vs PLA | | | | | | |
| Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg. | 47/45 | 25,85 [3,66; 182,36] | 0,001 | 0,55 [0,40; 0,70] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| Odpowiedź cytogenetyczna łącznie | 37/26 | 30,55 [1,93; 482,78] | 0,02 | 0,57 [0,40; 0,73] | <0,00001 | 2 [2; 3] |
| Całkowita odpowiedź cytogenetyczna | 37/26 | 19,18 [1,19; 308,99] | 0,04 | 0,35 [0,19; 0,51] | <0,0001 | 3 [2; 6] |
| Częściowa odpowiedź cytogenetyczna | 37/26 | 12,08 [0,73; 200,47] | 0,08 | 0,22 [0,07; 0,36] | 0,003 | 5 [3; 14] |
| ZN stopnia 3/4 łącznie | 47/45 | 2,27 [1,60; 3,21] | <0,00001 | 0,54 [0,38; 0,69] | <0,00001 | 1 [1; 2] |
| Neutropenia stopnia 3/4 | 47/45 | 4,79 [2,37; 9,65] | <0,0001 | 0,59 [0,43; 0,75] | <0,00001 | 1 [1; 2] |
| Trombocytopenia stopnia 3/4 | 47/45 | 17,23 [2,40; 123,80] | 0,005 | 0,36 [0,22; 0,51] | <0,00001 | 2 [1; 4] |
| Leukopenia stopnia 3/4 | 47/45 | 10,54 [0,60; 185,31] | ns | 0,11 [0,01; 0,20] | 0,03 | 9 [4; 87] |
| Anemia stopnia 3/4 | 47/45 | 0,64 [0,11; 3,64] | ns | -0,02 [-0,12; 0,07] | ns | na |
| Zakrzepica żył głębokich stopnia 3/4 | 47/45 | 2,87 [0,31; 26,60] | ns | 0,04 [-0,04; 0,12] | ns | na |
| ZN powodujące przerwanie leczenia | 47/45 | 1,44 [0,25; 8,20] | ns | 0,02 [-0,07; 0,11] | ns | na |
| LEN 5 mg vs PLA | | | | | | |
| Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg. | 43/45 | 16,74 [2,32; 120,86] | 0,005 | 0,35 [0,20; 0,50] | <0,00001 | 3 [2; 6] |
| Odpowiedź cytogenetyczna łącznie | 26/26 | 13,00 [0,77; 219,53] | 0,08 | 0,23 [0,06; 0,40] | 0,007 | 5 [3; 17] |
| Całkowita odpowiedź cytogenetyczna | 26/26 | 7,00 [0,38; 129,11] | ns | 0,12 [-0,02; 0,25] | 0,10 | na |
| Częściowa odpowiedź cytogenetyczna | 26/26 | 7,00 [0,38; 129,11] | ns | 0,12 [-0,02; 0,25] | 0,10 | na |
| ZN stopnia 3/4 łącznie | 43/45 | 2,20 [1,55; 3,13] | <0,0001 | 0,51 [0,34; 0,67] | <0,00001 | 1 [1; 2] |

| Punkt końcowy | N _i /N _k | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNT/NNH [95%CI] |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------|---------------------|----------|-----------------|
| Neutropenia stopnia 3/4 | 43/45 | 4,93 [2,45; 9,94] | <0,00001 | 0,61 [0,45; 0,78] | <0,00001 | 1 [1; 2] |
| Trombocytopenia stopnia 3/4 | 43/45 | 16,74 [2,32; 120,86] | 0,005 | 0,35 [0,20; 0,50] | <0,00001 | 2 [1; 5] |
| Leukopenia stopnia 3/4 | 43/45 | 11,50 [0,66; 201,90] | 0,09 | 0,12 [0,01; 0,22] | 0,03 | 8 [4; 71] |
| Anemia stopnia 3/4 | 43/45 | 1,05 [0,22; 4,90] | ns | 0,003 [-0,10; 0,11] | ns | na |
| Zakrzepica żył głębokich stopnia 3/4 | 43/45 | 0,35 [0,01; 8,33] | ns | -0,02 [-0,08; 0,04] | ns | na |
| ZN powodujące przerwanie leczenia | 43/45 | 3,66 [0,81; 16,66] | 0,09 | 0,12 [-0,01; 0,24] | 0,06 | na |

8 Pozostałe dowody naukowe – subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q

8.1 MDS-003

Badanie MDS-003³³ było międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym. Celem badania była ocena częstości występowania odpowiedzi erytroidalnej i cytogenetycznej podczas stosowania lenalidomidu w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q31.

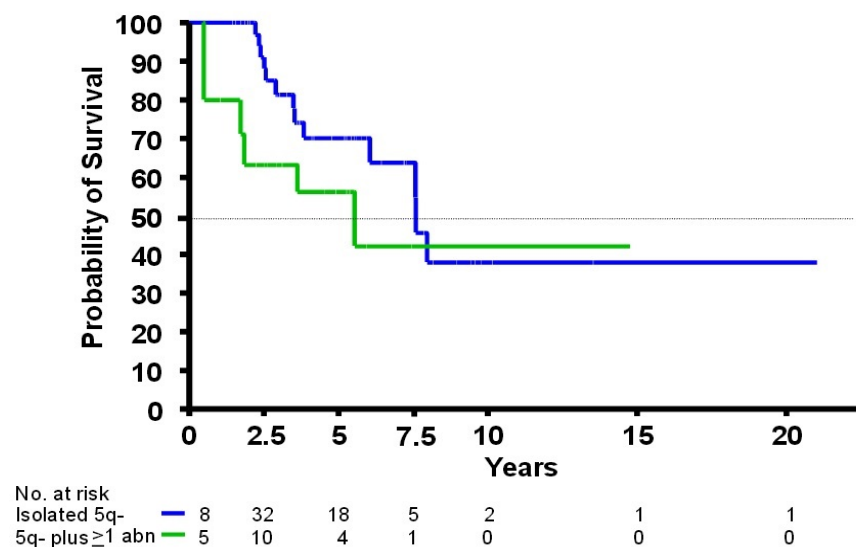
Do badania włączono chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku wg IPSS (patrz aneks 13.4), z delecją 5q31 (zarówno izolowaną, jak i z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi).

Do badania włączono łącznie 148 chorych (izolowaną delecję 5q31 obserwowano u 110 chorych, 74%), którzy otrzymywali lenalidomid w dawce 10 mg/d przez 21 dni co 4 tygodnie lub w ciągłej dawce 10 mg/d (bez 7-dniowej przerwy). Mediana wieku chorych wynosiła 71 lat (zakres: 37-95), a kobiety stanowiły 66%. Mediana czasu od rozpoznania zespołów mielodysplastycznych wynosiła 2,5 roku (zakres: 0,1-20,7). U 95 chorych (64%) stwierdzono niedokrwistość oporną na leczenie (ang. *refractory anemia*) lub niedokrwistość oporną na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *refractory anemia with ring sideroblasts*). U 120 chorych (81%) ryzyko oceniono jako niskie lub pośrednie-1 wg IPSS (u 20 chorych ocena ryzyka nie była możliwa). Mediana liczby przetoczonych jednostek kkcw w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania wynosiła 6 (zakres: 0-18), w tym 105 (71%) chorych otrzymało co najmniej 4 jednostki kkcw. 108 chorych (73%) otrzymywało erytropoetynę przed rozpoczęciem badania, 58 (37%) – było leczonych chemioterapią cytotoksyczną, natomiast 55 (37%) – lekami chelatującymi żelazo. Neutropenia występowała u 44 chorych (30%), natomiast trombocytopenia – u 28 (19%).

Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 104 tygodnie.

Po medianie okresu obserwacji 3,8 roku wykazano, że mediana przeżycia całkowitego od rozpoznania zespołów mielodysplastycznych wynosiła 7,6 roku w grupie chorych z izolowaną delecją 5q w momencie włączania do badania i 5,6 roku w grupie chorych z delecją 5q i co najmniej jedną inną nieprawidłowością chromosomową ($p=0,64$, patrz poniższy rysunek).

Ryc. 10. Przeżycie całkowite u chorych z izolowaną delecją 5q i delecją 5q z innymi nieprawidłowościami w badaniu MDS-003 (źródło: List 2006³³).



[a] Product-Limit survival estimates adjusted for left-truncation.

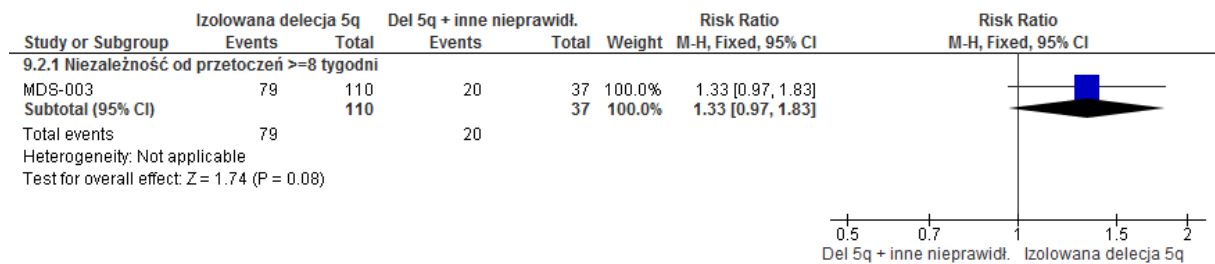
Niezależność od przetoczeń trwającą ≥ 8 tygodni obserwowano u 72% chorych z izolowaną delecją 5q, u 48% chorych z delecją 5q i jedną inną nieprawidłowością oraz u 67% chorych z ≥ 3 nieprawidłowościami.

Tab. 45. Niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 8 tygodni w zależności od złożoności kariotypu w badaniu MDS-003.

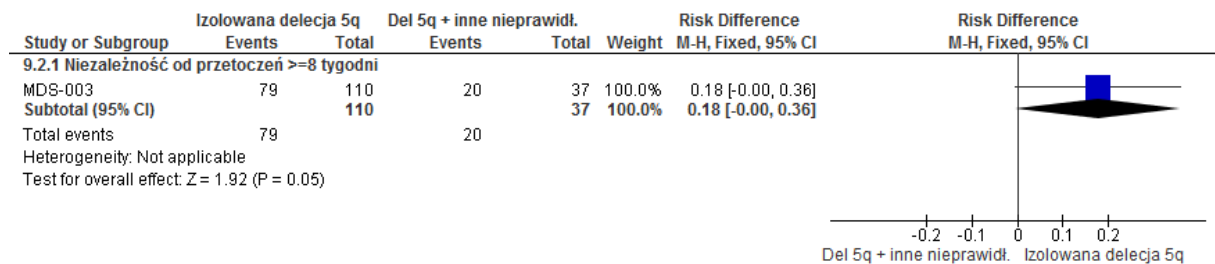
| | Liczba chorych, N | Niezależność od przetoczeń, n (%) |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Izolowana delecja 5q | 110 | 79 (72) |
| Delecja 5q + 1 inna nieprawidłowość | 25 | 12 (48) |
| ≥ 3 nieprawidłowości | 12 | 8 (67) |

Częstości występowania niezależności od przetoczeń trwającej ≥ 8 tygodni były większe w grupie chorych z izolowaną delecją 5q niż w grupie chorych z delecją 5q z innymi nieprawidłowościami, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=1,33 [0,97; 1,83], p=0,08; RD=0,18 [-0,004; 0,36], p=0,05 – wynik nieistotny statystycznie; NNT=na).

Ryc. 64. Analiza skuteczności choroby z izolowaną delecją 5q vs choroby z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Niezależność od przetoczeń w badaniu MDS-003 (RR).



Ryc. 65. Analiza skuteczności choroby z izolowaną delecją 5q vs choroby z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Niezależność od przetoczeń w badaniu MDS-003 (RD).



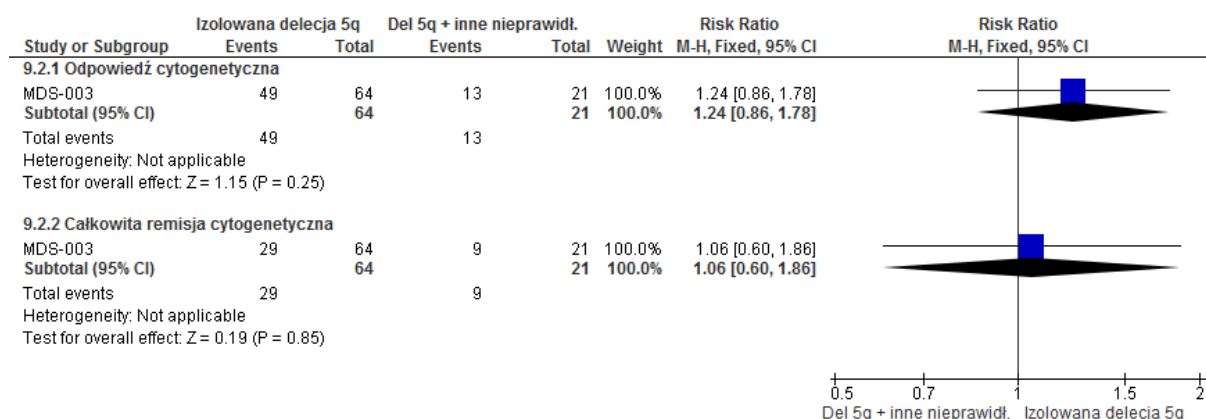
Wśród chorych z izolowaną delecją 5q, u których możliwa była ocena odpowiedzi cytogenetycznej (wymagana ocena co najmniej 20 metafaz i co najmniej jedna ocena po ocenie początkowej; N=64) odpowiedź cytogenetyczną obserwowano u 49 chorych (77%), natomiast całkowitą remisję cytogenetyczną – u 29 chorych (45%). Porównanie częstości wystąpienia odpowiedzi cytogenetycznej w zależności od złożoności kariotypu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 46. Odpowiedź cytogenetyczna w zależności od złożoności kariotypu w badaniu MDS-003.

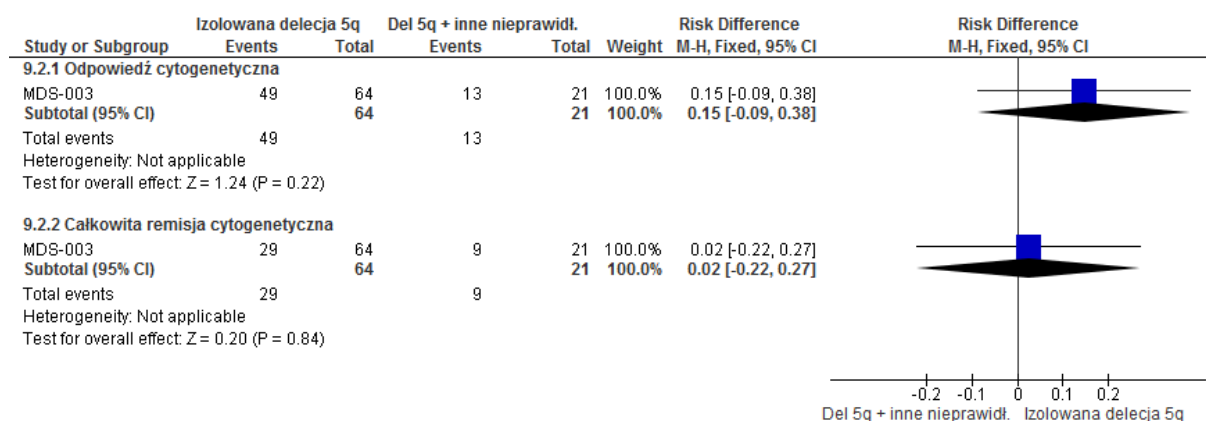
| | Liczba chorych, N | Odpowiedź cytogenetyczna, n (%) | Całkowita remisja cytogenetyczna, n (%) |
|-------------------------------------|-------------------|---------------------------------|---|
| Izolowana delecja 5q | 64 | 49 (77) | 29 (45) |
| Delecja 5q + 1 inna nieprawidłowość | 15 | 10 (67) | 6 (40) |
| ≥3 nieprawidłowości | 6 | 3 (50) | 3 (50) |

Częstości występowania odpowiedzi cytogenetycznej i całkowitej remisji cytogenetycznej były zbliżone w grupach chorych z izolowaną delecją 5q i z delecją 5q z innymi nieprawidłowościami (odpowiednio: RR=1,24 [0,86; 1,78], p=ns; RD=0,15 [-0,09; 0,38], p=ns; NNT=na oraz RR=1,06 [0,60; 1,86], p=ns; RD=0,02 [-0,22; 0,27], p=ns; NNT=na).

Ryc. 66. Analiza skuteczności chorych z izolowaną delecją 5q vs chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Odpowiedź cytogenetyczna w badaniu MDS-003 (RR).



Ryc. 67. Analiza skuteczności chorych z izolowaną delecją 5q vs chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Odpowiedź cytogenetyczna w badaniu MDS-003 (RD).



Według autorów badania lenalidomod może powodować zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia oraz zmniejszenie nieprawidłowości cytogenetycznych u chorych z zespołami mielodysplastycznymi z delecją 5q³¹. Nie przedstawiono osobnych wniosków w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q.

8.1.1 Przedłużona obserwacja badania MDS-003

Przedłużona obserwacja badania MDS-003 (publikacja List 2014³⁴, mediana czasu obserwacji 3,2 roku) obejmowała 54 chorych (mediana wieku 65,5 lat, 72,2% kobiet), w tym 47 (87%) chorych z izolowaną delecją 5q. Wyniki przedłużonej obserwacji przedstawiono poniżej.

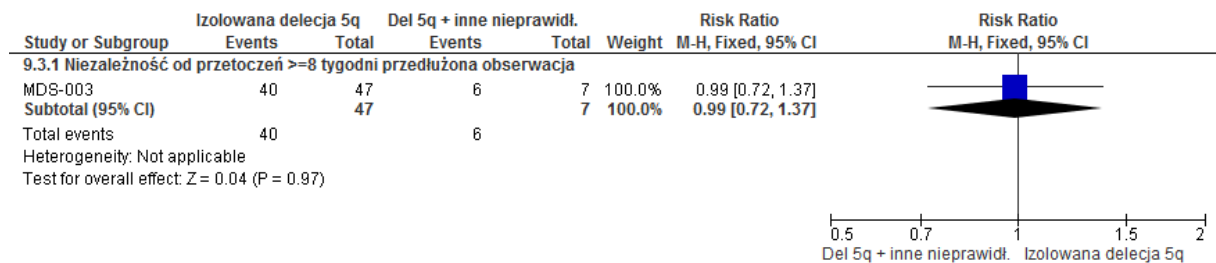
Niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 8 tygodni wystąpiła u 40 chorych (85%) z izolowaną delecją 5q, 4 chorych (80%) z delecją 5q i 1 inną nieprawidłowością oraz u 2 chorych (100%) z ≥ 3 nieprawidłowościami (patrz poniższa tabela).

Tab. 47. Niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 8 tygodni w zależności od złożoności kariotypu w badaniu MDS-003 – przedłużona obserwacja (mediana: 3,2 roku).

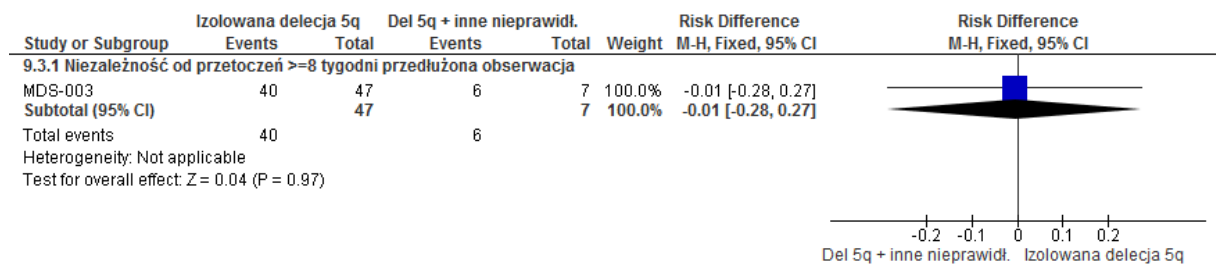
| | Liczba chorych, N | Niezależność od przetoczeń, n (%) |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Izolowana delecja 5q | 47 | 40 (85) |
| Delecja 5q + 1 inna nieprawidłowość | 5 | 4 (80) |
| ≥ 3 nieprawidłowości | 2 | 2 (100) |

Częstości występowania niezależności od przetoczeń były zbliżone w grupach chorych z izolowaną delecją 5q i z delecją 5q z innymi nieprawidłowościami (RR=0,99 [0,72; 1,37], p=ns; RD=-0,01 [-0,28; 0,27], p=ns; NNT=na).

Ryc. 68. Analiza skuteczności chorych z izolowaną delecją 5q vs chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Niezależność od przetoczeń w badaniu MDS-003 – przedłużona obserwacja (RR).

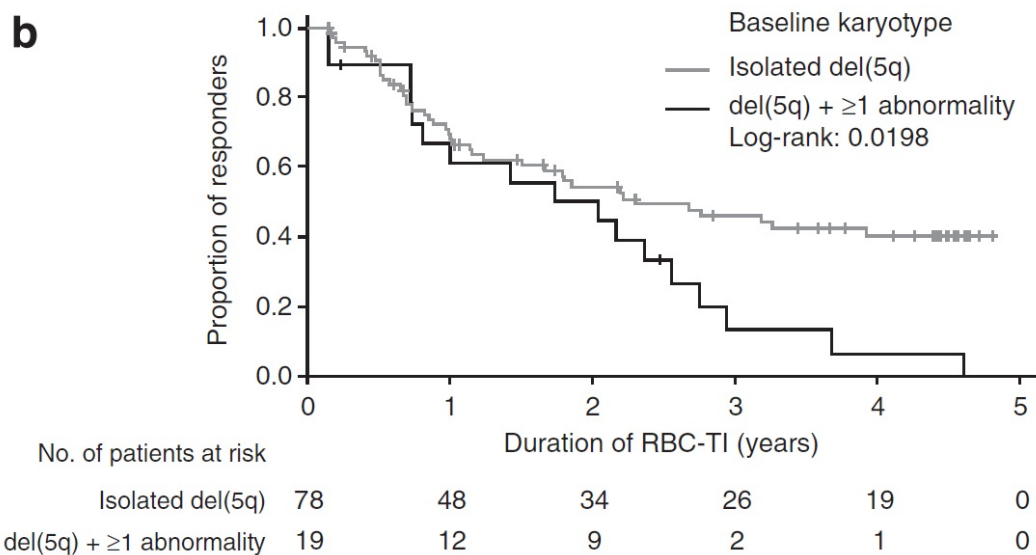


Ryc. 69. Analiza skuteczności chorych z izolowaną delecją 5q vs chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Niezależność od przetoczeń w badaniu MDS-003 – przedłużona obserwacja (RD).



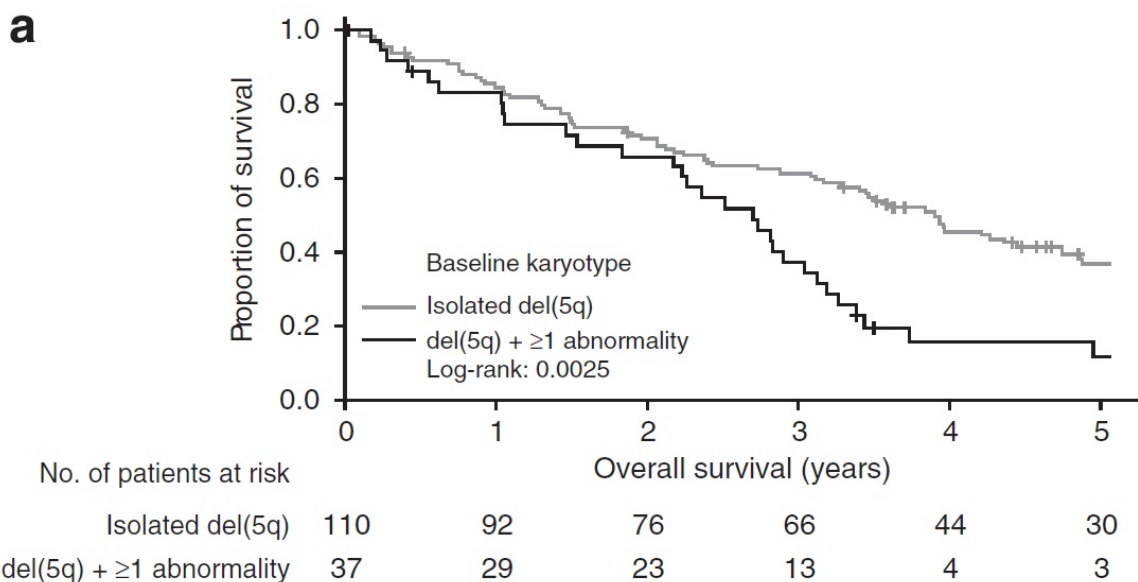
Mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 8 tygodni była dłuższa w grupie chorych z izolowaną delecją 5q niż w grupie chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami (2,3 vs 2,0 roku, p=0,02; patrz poniższy rysunek).

Ryc. 11. Czas trwania niezależności od przetoczeń u chorych z izolowaną delecją 5q i delecją 5q z innymi nieprawidłowościami w badaniu MDS-003 – przedłużona obserwacja (źródło: List 2014³⁴).



U chorych z izolowaną delecją 5q mediana przeżycia całkowitego była większa niż u chorych z co najmniej jedną dodatkową nieprawidłowością cytogenetyczną (3,9 roku [95%CI: 3,1; 4,7] vs 2,7 roku [95%CI: 1,8; 3,0], $p=0,003$; patrz poniższy rysunek).

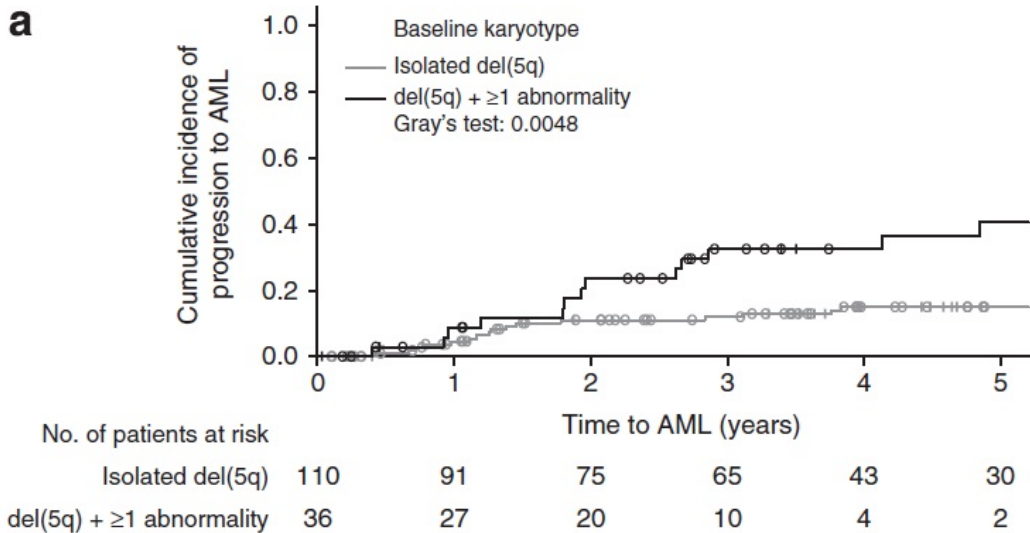
Ryc. 12. Przeżycie całkowite u chorych z izolowaną delecją 5q i delecją 5q z innymi nieprawidłowościami w badaniu MDS-003 – przedłużona obserwacja (źródło: List 2014³⁴).



Mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej nie została osiągnięta w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q. W grupie chorych z dodatkowymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi wynosiła 4,1 roku [95%CI: 2,6; nie osiągnięto]

($p=0,001$). W przypadku uwzględnienia zgonu jako dodatkowego czynnika ryzyka, czas do progresji do AML był dłuższy u chorych z izolowaną delecją 5q niż u chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi ($p=0,005$; patrz poniższy rysunek).

Ryc. 13. Progresja do AML u chorych z izolowaną delecją 5q i delecją 5q z innymi nieprawidłowościami w badaniu MDS-003 – przedłużona obserwacja (źródło: List 2014³⁴).



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki modeli proporcjonalnego hazardu Coxa dla przeżycia całkowitego i progresji do AML w populacji chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami vs z izolowaną delecją 5q.

Wielowymiarowa analiza zmiennych towarzyszących związanych z przeżyciem całkowitym lub progresją do AML wykazała, że w grupie chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami obserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko progresji do AML niż w grupie chorych z izolowaną delecją 5q (HR=3,25 [95%CI: 1,46; 7,23], $p=0,004$).

Tab. 48. Wyniki modeli proporcjonalnego hazardu Coxa. Chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami vs chorzy z izolowaną delecją 5q w badaniu MDS-003 – przedłużona obserwacja (mediana: 3,2 roku).

| Punkt końcowy | Liczebność populacji | HR [95%CI] | p |
|---------------------|----------------------|-------------------|-------|
| Przeżycie całkowite | 132* | 1,65 [0,97; 2,81] | 0,065 |
| Progresja do AML | 147** | 3,25 [1,46; 7,23] | 0,004 |

* wykluczenie chorych, u których wystąpił zgon w ciągu pierwszych 6 miesięcy; ** wykluczenie 1 chorego, u którego rozpoznano AML na początku badania.

8.2 Kuendgen 2013

Badanie Kuendgen 2013³⁵ było retrospektywnym badaniem obserwacyjnym z grupą kontrolną oceniającym częstości występowania zgonu i progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML) u chorych zależnych od przetoczeń z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z delecją 5q, leczonych lenalidomidem w badaniach MDS-003 i MDS-004 oraz u chorych nieleczonych, o zbliżonej charakterystyce, z dużego wieloośrodkowego rejestru.

Do badania włączono łącznie 295 chorych leczonych lenalidomidem w badaniach MDS-003 i MDS-004 oraz 125 chorych nieleczonych. Chorzy leczeni przyjmowali lenalidomid w dawkach 10 mg/d lub 10 mg/d przez 21 dni co 28 dni w badaniu MDS-003 oraz 5 mg/d lub 10 mg/d przez 21 dni co 28 dni w badaniu MDS-004.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 4,3 roku od podania pierwszej dawki lenalidomidu u chorych leczonych lenalidomidem oraz 4,6 roku od diagnozy u chorych nieleczonych.

Mediana wieku chorych leczonych wynosiła 65 lat (zakres: 32-94), natomiast chorych nieleczonych – 66 (zakres: 30-91). Mężczyźni stanowili odpowiednio 29,5% oraz 32%. Izolowana delecja 5q występowała u 224 chorych (75,9%) leczonych lenalidomidem i 104 chorych (83,2%) nieleczonych.

W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q (izolowana delecja 5q i <5% blastów w szpiku) częstości występowania progresji do AML w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 6,6% i 18,1% u chorych leczonych lenalidomidem oraz odpowiednio 7,4% i 16,9% u chorych nieleczonych (patrz poniższa tabela). Mediana czasu do progresji do AML nie została osiągnięta w grupach chorych leczonych lenalidomidem i chorych nieleczonych. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia progresji do AML na podstawie wykresów Kaplana-Meiera.

W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q (izolowana delecja 5q i <5% blastów w szpiku) prawdopodobieństwa przeżycia w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 93,5% i 60,2% w grupie chorych leczonych lenalidomidem oraz 76,1% i 44,4% w grupie chorych nieleczonych. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 6,1 roku [95%CI: 5,1; 6,8] u chorych leczonych lenalidomidem oraz 4,6 roku [95%CI: 3,2; 6,1] u chorych nieleczonych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki jednowymiarowych i wielowymiarowych modeli proporcjonalnego hazardu Coxa dla przeżycia całkowitego i progresji do AML w populacji chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami vs z izolowaną delecją 5q. Na podstawie wielowymiarowych modeli proporcjonalnego hazardu Coxa wykazano, że obecność delecji 5q z 1 inną nieprawidłowością nie jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia progresji do AML w porównaniu do obecności izolowanej delecji 5q (HR=1,095, p=0,786). Czynnikiem związanym ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia progresji do AML jest jednak obecność delecji 5q z >1 innymi nieprawidłowościami (w

porównaniu do obecności izolowanej delecji 5q; HR=3,555 [95%CI: 1,576; 8,022], p=0,002).

Tab. 49. Wyniki jednowymiarowych modeli proporcjonalnego hazardu Coxa. Chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami vs chorzy z izolowaną delecją 5q w badaniu Kuendgen 2013.

| Punkt końcowy | HR [95%CI] | p |
|---|----------------------|--------|
| Przeżycie całkowite | | |
| Del 5q + >1 nieprawidłowość vs izolowana delecja 5q | 2,358 [1,409; 3,946] | 0,001 |
| Del 5q + 1 nieprawidłowość vs izolowana delecja 5q | 0,993 [0,689; 1,431] | 0,972 |
| Progresja do AML | | |
| Del 5q + >1 nieprawidłowość vs izolowana delecja 5q | 4,626 [2,354; 9,090] | <0,001 |
| Del 5q + 1 nieprawidłowość vs izolowana delecja 5q | 1,336 [0,767; 2,327] | 0,306 |

Tab. 50. Wyniki wielowymiarowych modeli proporcjonalnego hazardu Coxa. Chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami vs chorzy z izolowaną delecją 5q w badaniu Kuendgen 2013.

| Punkt końcowy | HR [95%CI] | p |
|---|----------------------|-------|
| Progresja do AML | | |
| Del 5q + >1 nieprawidłowość vs izolowana delecja 5q | 3,555 [1,576; 8,022] | 0,002 |
| Del 5q + 1 nieprawidłowość vs izolowana delecja 5q | 1,095 [0,567; 2,114] | 0,786 |

Według autorów badania stosowanie lenalidomidu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia progresji do AML, ale z możliwą poprawą przeżycia całkowitego chorych zależnych od przetoczeń z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku. W publikacji nie przedstawiono osobnych wniosków w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q.

8.3 Le Bras 2011

Badanie Le Bras 2011³⁶ było badaniem obserwacyjnym przeprowadzonym we Francji. Celem badania była ocena stosowania lenalidomidu w populacji chorych z zespołami mielodysplastycznymi niższego ryzyka, związanymi z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci delecji 5q.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 95 chorych. Izolowaną delecję 5q31 obserwowano u 75 chorych (79%), delecję 5q z jedną inną nieprawidłowością – u 13 chorych (14%), natomiast delecję 5q z >1 innymi nieprawidłowościami – u 6 chorych (6%). Mediana wieku chorych wynosiła 70,4 roku (zakres: 42-92), a kobiety stanowiły 74%. Mediana czasu od rozpoznania zespołów mielodysplastycznych wynosiła 29 miesięcy. U 29 chorych (31%) ryzyko oceniono jako niskie, natomiast u 66 chorych (69%) – jako po-

średnie-1 wg IPSS. Mediana liczby przetoczonych jednostek kkcw w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania wynosiła 4 (zakres: 2-11).

Chorzy otrzymywali lenalidomid w dawce 10 mg/d przez 21 dni co 28 dni przez co najmniej 16 tygodni. W przypadku odpowiedzi na leczenie chorzy kontynuowali terapię w tej samej dawce do czasu wystąpienia progresji choroby, niepowodzenia leczenia lub toksyczności ograniczającej leczenie.

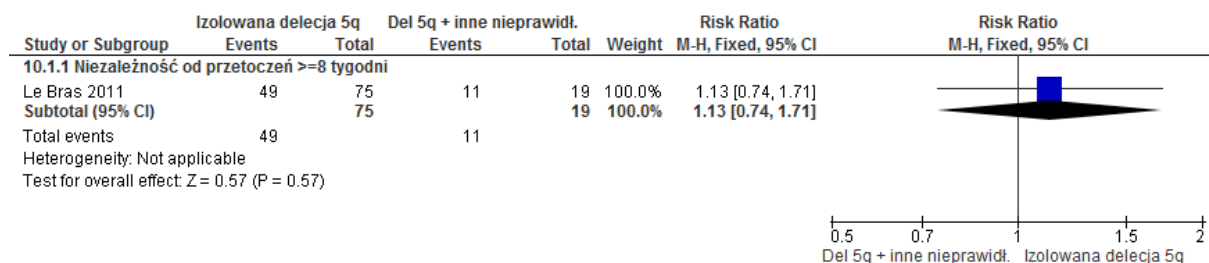
Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 80 tygodni (18 miesięcy).

Częstości występowania niezależności od przetoczeń trwającej ≥ 8 tygodni były porównywalne w grupach chorych z izolowaną delecją 5q i chorych z delecją 5q z innymi nieprawidłowościami (RR= 1,13 [0,74; 1,71], p=ns; RD= 0,07 [-0,17; 0,32], p=ns; NNT=na).

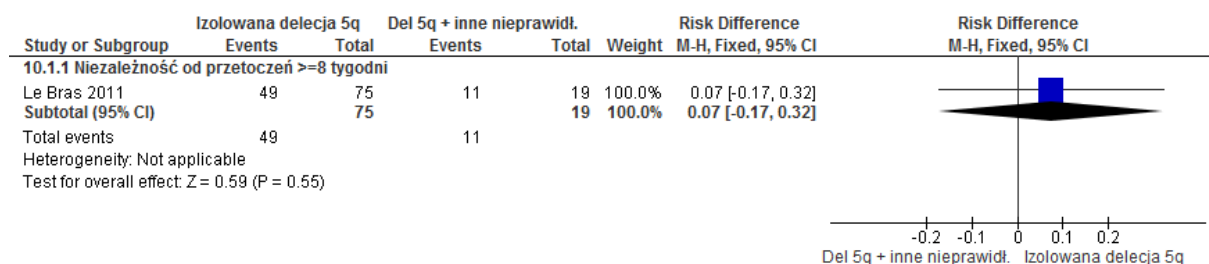
Tab. 51. Niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 8 tygodni w zależności od złożoności kariotypu w badaniu Le Bras 2011.

| | Liczba chorych, N | Niezależność od przetoczeń, n (%) |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Izolowana delecja 5q | 75 | 49 (65) |
| Delecja 5q + 1 inna nieprawidłowość | 13 | 7 (54) |
| ≥ 3 nieprawidłowości | 6 | 4 (66) |

Ryc. 70. Analiza skuteczności chorych z izolowaną delecją 5q vs chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Niezależność od przetoczeń w badaniu Le Bras 2011 (RR).



Ryc. 71. Analiza skuteczności chorych z izolowaną delecją 5q vs chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Niezależność od przetoczeń w badaniu Le Bras 2011 (RD).



Wśród chorych z izolowaną delecją 5q, u których możliwa była ocena odpowiedzi cytogenetycznej (N=16) odpowiedź cytogenetyczną (całkowitą lub częściową) obserwowano u 10 chorych (63%; odpowiedź całkowita u 3 chorych i częściowa u 7 chorych). Porów-

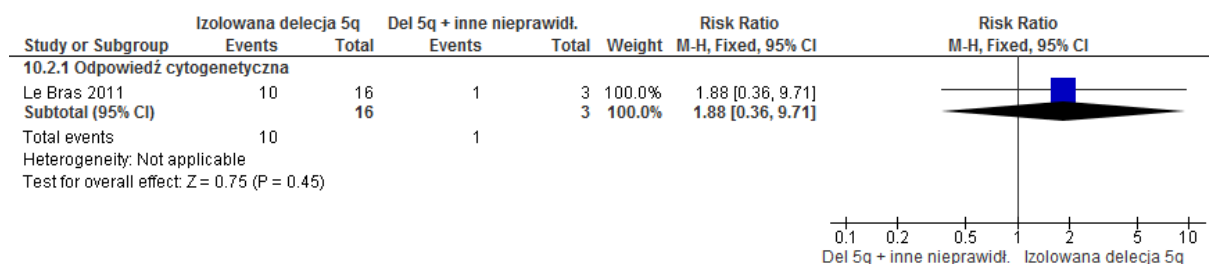
nanie częstości wystąpienia odpowiedzi cytogenetycznej w zależności od złożoności kariotypu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 52. Odpowiedź cytogenetyczna w zależności od złożoności kariotypu w badaniu Le Bras 2011.

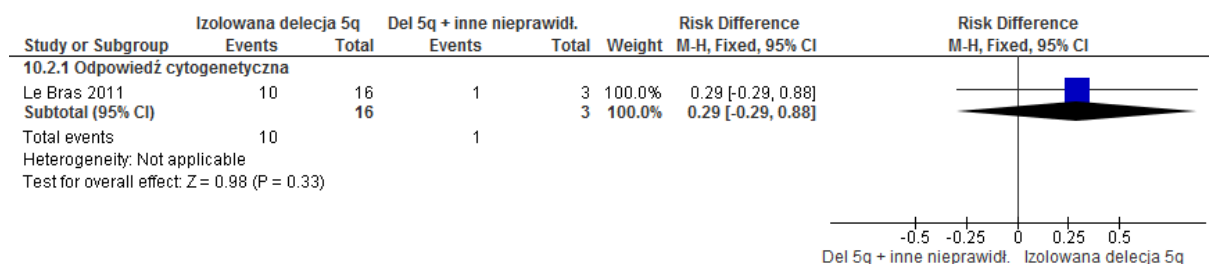
| | Liczba chorych, N | Odpowiedź cytogenetyczna, n (%) |
|-------------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| Izolowana delecja 5q | 16 | 10 (63) |
| Delecja 5q + 1 inna nieprawidłowość | 1 | 0 (0) |
| ≥3 nieprawidłowości | 2 | 1 (50) |

Częstości występowania odpowiedzi cytogenetycznej były zbliżone w grupach chorych z izolowaną delecją 5q i z delecją 5q z innymi nieprawidłowościami (RR=1,88 [0,36; 9,71], p=ns; RD=0,29 [-0,29; 0,88], p=ns; NNT=na).

Ryc. 72. Analiza skuteczności chorych z izolowaną delecją 5q vs chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Odpowiedź cytogenetyczna w badaniu Le Bras 2011 (RR).



Ryc. 73. Analiza skuteczności chorych z izolowaną delecją 5q vs chorych z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Odpowiedź cytogenetyczna w badaniu Le Bras 2011 (RD).



W badaniu potwierdzono wysoki odsetek niezależności od przetoczeń podczas stosowania lenalidomidu u chorych z zespołami mielodysplastycznymi niższego ryzyka, związanymi z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci delecji 5q. Według autorów badania obowiązkowe jest ściśle monitorowanie chorych pod kątem wystąpienia cytopenii lub zakrzepicy żył głębokich, w szczególności podczas pierwszego tygodnia leczenia. Nie przedstawiono osobnych wniosków w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q.

8.4 Mallo 2013

Badanie Mallo 2013³⁷ było badaniem obserwacyjnym oceniającym wpływ złożoności kariotypu na wyniki zdrowotne w populacji chorych z zespołami mielodysplastycznymi z delecją 5q, leczonych lenalidomidem.

Do badania włączono łącznie 52 chorych, w tym 38 z izolowaną delecją 5q. Mediana wieku chorych wynosiła 75,5 roku, natomiast kobiety stanowiły 75%.

Chorzy otrzymali co najmniej 2 cykle lenalidomidu (brak informacji o stosowanej dawce leku). Odpowiedź na leczenie oceniano po 4 cyklach terapii (4 miesiące). Okres obserwacji chorych pod kątem progresji do AML wynosił do 20 miesięcy.

W badaniu wykazano, że obecność złożonego kariotypu (delecja 5q + ≥ 1 inna nieprawidłowość vs izolowana delecja 5q) jest związana z mniejszą częstością wystąpienia odpowiedzi hematologicznej (poprawa stężenia hemoglobiny, granulocytów i/lub płytek krwi; OR=4,4 [95%CI: 0,8; 23,7], p=0,088) i niezależności od przetoczeń (OR=7,5 [95%CI: 0,9; 58,7], p=0,056), jednak nie wykazano różnicy istotnej statystycznie.

Według autorów badania występowanie izolowanej delecji 5q nie było związane z częstszym występowaniem odpowiedzi na leczenie, niezależności od przetoczeń lub całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej.

9 Ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10 Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11 Wyniki końcowe

Do dnia 27 czerwca 2014 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie lenalidomidu w populacji chorych zależnych od przetoczeń, z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z delecją 5q (izolowaną lub z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi) – badanie MDS-004. Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w populacji chorych z izolowaną delecją 5q (populacji docelowej) oceniano na podstawie analizy *post hoc* badania MDS-004 (publikacja Giagonidis 2014), do której włączono 135 (65,9%) chorych randomizowanych w badaniu MDS-004. Chorzy z grupy placebo i lenalidomidu 5 mg, u których nie wystąpiła co najmniej 50% redukcja zapotrzebowania na przetoczenia po 16 tygodniach, lub u których wystąpiło zwiększenie zapotrzebowania na przetoczenia, mogli zmienić leczenie odpowiednio na lenalidomid 5 mg i lenalidomid 10 mg (*crossover*). W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q po 16 tygodniach odpowiednio 84% i 58% chorych z grup placebo i lenalidomidu 5 mg zmieniło leczenie odpowiednio na lenalidomid 5 mg i lenalidomid 10 mg.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do analizy włączono także dowody naukowe niższej wiarygodności (1 badanie z grupą kontrolną i 3 badania opisowe) oceniające stosowanie lenalidomidu w populacji chorych z delecją 5q (przedstawiające wyniki w populacji chorych z izolowaną delecją 5q).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w populacji całkowitej chorych zależnych od przetoczeń, z zespołami mielodysplastycznymi z delecją 5q, na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego MDS-004 wykazała:

- **dla analizy skuteczności (populacja całkowita):**
 - niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 26 tygodni (pierwszorzędowy punkt końcowy), oceniana w populacji mITT, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=9,54 [95%CI: 3,08; 29,54], $p < 0,0001$; RD=0,50 [95%CI: 0,34; 0,67], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]; zbliżone wyniki w populacji ITT);
 - w grupie lenalidomidu 10 mg częstości występowania niezależności od przetoczeń trwającej ≥ 8 tygodni, zarówno według *International Working Group 2000*, jak i wg *International Working Group 2006*, były istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=7,77 [95%CI: 2,94; 20,55], $p < 0,0001$; RD=0,53 [95%CI: 0,36; 0,70], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3] oraz RR=10,37 [95%CI: 3,37; 31,92], $p < 0,0001$; RD=0,55 [95%CI: 0,39; 0,71], $p < 0,00001$; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]; zbliżone wyniki w populacji ITT);
 - niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 26 tygodni, oceniana w populacji mITT, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR=7,23 [95%CI: 2,30; 22,78], $p = 0,0007$;

- RD=0,37 [95%CI: 0,21; 0,52], $p < 0,00001$; $NNT_{52 \text{ tyg.}} = 3$ [95%CI: 2; 5]; zbliżone wyniki w populacji ITT);
- w grupie lenalidomidu 5 mg częstości występowania niezależności od przetoczeń trwającej ≥ 8 tygodni, zarówno według *International Working Group 2000*, jak i wg *International Working Group 2006*, były istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo (odpowiednio: $RR = 6,51$ [95%CI: 2,44; 17,37], $p = 0,0002$; $RD = 0,43$ [95%CI: 0,27; 0,59], $p < 0,00001$; $NNT_{52 \text{ tyg.}} = 3$ [95%CI: 2; 4] oraz $RR = 8,68$ [95%CI: 2,80; 26,95]; $p = 0,0002$; $RD = 0,45$ [95%CI: 0,29; 0,61], $p < 0,00001$; $NNT_{52 \text{ tyg.}} = 3$ [95%CI: 2; 4]; zbliżone wyniki w populacji ITT).
 - mediany czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 8 tygodni wg *International Working Group 2000* oraz czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 26 tygodni nie zostały osiągnięte w badaniu;
 - mediana przeżycia całkowitego wynosiła 44,5 miesiąca [95%CI: 35,5; nie osiągnięto] w grupie lenalidomidu 10 mg, $\geq 35,3$ miesiąca [95%CI: 24,6; nie osiągnięto] w grupie lenalidomidu 5 mg oraz 42,4 miesiąca [95%CI: 31,9; nie osiągnięto] w grupie placebo;
 - odsetek chorych przeżywających 3 lata w grupach lenalidomidu łącznie (10 mg i 5 mg) wynosił 56,5%;
 - częstości występowania zgonu w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo ($RR = 0,97$ [95%CI: 0,25; 3,73], $p = \text{ns}$; $RD = -0,002$ [95%CI: -0,08; 0,08], $p = \text{ns}$; $NNT = \text{na}$) oraz w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo ($RR = 0,49$ [95%CI: 0,09; 2,56], $p = \text{ns}$; $RD = -0,03$ [95%CI: -0,10; 0,04], $p = \text{ns}$; $NNT = \text{na}$);
 - progresja do ostrej białaczki szpikowej w ciągu 16 tygodni występowała częściej w grupie placebo niż w grupie lenalidomidu 10 mg i grupie lenalidomidu 5 mg, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: $RR = 0,19$ [95%CI: 0,01; 3,97], $p = \text{ns}$; $RD = -0,03$ [95%CI: -0,08; 0,02], $p = \text{ns}$; $NNT = \text{na}$ oraz $RR = 0,97$ [95%CI: 0,14; 6,70], $p = \text{ns}$; $RD = -0,001$ [95%CI: -0,06; 0,06], $p = \text{ns}$; $NNT = \text{na}$);
 - częstości występowania progresji do ostrej białaczki szpikowej łącznie podczas fazy zaślepionej i otwartej badania MDS-004 były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo ($RR = 0,69$ [95%CI: 0,39; 1,23], $p = \text{ns}$; $RD = -0,10$ [95%CI: -0,24; 0,05], $p = \text{ns}$; $NNT = \text{na}$) oraz w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo ($RR = 0,74$ [95%CI: 0,42; 1,29], $p = \text{ns}$; $RD = -0,08$ [95%CI: -0,23; 0,07], $p = \text{ns}$; $NNT = \text{na}$);
 - mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej nie została osiągnięta w grupach lenalidomidu;
 - odpowiedź cytogenetyczna łącznie (całkowita lub częściowa odpowiedź cytogenetyczna: zanik chromosomowych nieprawidłowości bez pojawienia się nowych lub redukcja o co najmniej 50% nieprawidłowości chromosomowych) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie cho-

rych leczonych lenalidomidem 10 mg niż w grupie placebo (RR=53,24 [95%CI: 3,32; 853,19], p=0,005; RD=0,51 [95%CI: 0,36; 0,67], p<0,00001; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych lenalidomidem 5 mg niż w grupie placebo (RR=27,08 [95%CI: 1,65; 445,08], p=0,02; RD=0,26 [95%CI: 0,13; 0,38], p<0,0001; NNT_{52 tyg.}=4 [95%CI: 3; 8]);

- w grupach lenalidomidu 10 mg oraz lenalidomidu 5 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (zanik chromosomowych nieprawidłowości bez pojawienia się nowych; odpowiednio: RR=30,95 [95%CI: 1,89; 507,63], p=0,02; RD=0,29 [95%CI: 0,15; 0,43], p<0,0001; NNT_{52 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7] oraz RR=16,25 [95%CI: 0,95; 276,94], p=0,05 – nieistotnie statystycznie; RD=0,15 [95%CI: 0,04; 0,26], p=0,006; NNT_{52 tyg.}=7 [95%CI: 4; 24]);
- częstości występowania progresji cytogenetycznej (rozwój nowych, niezależnych klonów lub dodatkowych aberracji razem z del5q31) były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=1,65 [95%CI: 0,60; 4,53], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,09; 0,28], p=ns; NNT=na) oraz w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (RR=2,19 [95%CI: 0,84; 5,72], p=ns; RD=0,17 [95%CI: -0,03; 0,37], p=0,09; NNT=na);
- mediana czasu do wystąpienia progresji cytogenetycznej wynosiła 93 dni (zakres: 85-170) w grupie lenalidomidu 10 mg, 85 dni (zakres: 83-339) w grupie lenalidomidu 5 mg i 99 dni (zakres: 83-172) w grupie placebo;
- stosowanie lenalidomidu 10 mg przez 12 tygodni powoduje istotnie statystycznie większą poprawę wyniku kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* łącznie oraz wyników podskal *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* i *Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue* w porównaniu do stosowania placebo (p<0,05);
- stosowanie lenalidomidu 5 mg przez 12 tygodni powoduje istotnie statystycznie większą poprawę wyniku kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* łącznie, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia Trial Outcome Index*, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue Trial Outcome Index* oraz wyników podskal *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* i *Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue* w porównaniu do stosowania placebo (p<0,05);
- odsetek chorych, który uzyskał minimalną istotną klinicznie zmianę wyniku kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* po 12 tygodniach był większy w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (47,9% vs 26,0%) oraz większy w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (43,2% vs 26,0%), jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (p=0,06; dane z publikacji; brak liczebności populacji chorych, w której oceniano punkt końcowy uniemożliwił przeprowadzenie metaanaliz).

- **dla analizy bezpieczeństwa (populacja całkowita):**
 - zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=2,18 [95%CI: 1,64; 2,88], $p < 0,00001$; RD=0,51 [95%CI: 0,38; 0,64], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR=2,08 [95%CI: 1,56; 2,76], $p < 0,00001$; RD=0,47 [95%CI: 0,33; 0,60], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 3]);
 - spośród zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 (występujących u $\geq 5\%$ chorych) w grupie lenalidomidu 10 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały: neutropenia (RR=5,05 [95%CI: 2,81; 9,08], $p < 0,00001$; RD=0,60 [95%CI: 0,47; 0,74], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]), trombocytopenia (RR=27,19 [95%CI: 3,81; 194,21], $p = 0,001$; RD=0,39 [95%CI: 0,27; 0,51], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 3]) i leukopenia (RR=12,63 [95%CI: 0,73; 219,86], $p = 0,08$ – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], $p = 0,02$; NNH_{52 tyg.}=11 [95%CI: 6; 62]). Częstości występowania anemii i zakrzepicy żył głębokich były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (odpowiednio: RR=0,32 [95%CI: 0,07; 1,55], $p = \text{ns}$; RD=-0,06 [95%CI: -0,14; 0,02], $p = \text{ns}$; NNH=na oraz RR=3,88 [95%CI: 0,45; 33,86], $p = \text{ns}$; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,11], $p = \text{ns}$; NNH=na);
 - w grupie lenalidomidu 5 mg obserwowano istotnie statystycznie większe częstości występowania: neutropenii (RR=4,95 [95%CI: 2,75; 8,92], $p < 0,00001$; RD=0,59 [95%CI: 0,46; 0,72], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]), trombocytopenii (RR=22,33 [95%CI: 3,10; 160,74], $p = 0,002$; RD=0,32 [95%CI: 0,20; 0,43], $p < 0,00001$; NNH_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]) i leukopenii (RR=18,46 [95%CI: 1,10; 310,95], $p = 0,04$; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,21], $p = 0,002$; NNH_{52 tyg.}=7 [95%CI: 4; 20]). Częstości występowania anemii i zakrzepicy żył głębokich były zbliżone w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (odpowiednio: RR=0,65 [95%CI: 0,19; 2,19], $p = \text{ns}$; RD=-0,03 [95%CI: -0,12; 0,06], $p = \text{ns}$; NNH=na oraz RR=0,97 [95%CI: 0,06; 15,21], $p = \text{ns}$; RD=-0,0004 [95%CI: -0,04; 0,04], $p = \text{ns}$; NNH=na);
 - infekcje stopnia 3/4 wystąpiły u 16% chorych w grupie lenalidomidu 10 mg i u 9% chorych w grupie lenalidomidu 5 mg, natomiast gorączka neutropeniczna – u 1% chorych w grupie lenalidomidu 10 mg i u 3% chorych w grupie lenalidomidu 5 mg (brak informacji o częstości występowania zdarzeń w grupie placebo);
 - częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były porównywalne w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=1,94 [95%CI: 0,51; 7,45], $p = \text{ns}$; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,13], $p = \text{ns}$; NNH=na), oraz istotnie statystycznie większe w grupie lenalidomidu 5 mg

niż w grupie placebo (RR=3,88 [95%CI: 1,15; 13,15], p=0,03; RD=0,13 [95%CI: 0,03; 0,23], p=0,01; NNH=7 [95%CI: 4; 37]);

- zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu raportowano u 38 chorych (55,1%) w grupie lenalidomidu 10 mg i 36 chorych (52,2%) w grupie lenalidomidu 5 mg. Najczęstszymi przyczynami redukcji dawki lenalidomidu były: neutropenia (33,3% chorych w grupie lenalidomidu 10 mg i 27,5% chorych w grupie lenalidomidu 5 mg) i trombocytopenia (21,7% chorych w grupie lenalidomidu 10 mg i 11,6% chorych w grupie lenalidomidu 5 mg).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q na podstawie analizy *post hoc* badania klinicznego MDS-004 wykazała:

- **dla analizy skuteczności (populacja z izolowaną delecją 5q):**

- w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 26 tygodni występowała istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=25,85 [95%CI: 3,66; 182,36], p=0,001; RD=0,55 [95%CI: 0,40; 0,70], p<0,00001; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR=16,74 [95%CI: 2,32; 120,86], p=0,005; RD=0,35 [95%CI: 0,20; 0,50], p<0,00001; NNT_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 6]);
- spośród chorych z izolowaną delecją 5q, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń trwającą ≥ 26 tygodni mediana czasu do początku odpowiedzi na leczenie wynosiła 4,3 tygodnia (zakres: 0,3-14,7) w grupie lenalidomidu 10 mg oraz 4,2 tygodnia (zakres: 0,3-12,3) w grupie lenalidomidu 5 mg;
- mediany czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 26 tygodni nie zostały osiągnięte w badaniu w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q. Dolna granica 95%CI wynosiła 1,6 roku w grupie lenalidomidu 10 mg i 0,8 roku w grupie lenalidomidu 5 mg;
- mediana przeżycia całkowitego w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q wynosiła 4,0 roku [95%CI: 2,5; nie osiągnięto] w grupie lenalidomidu 10 mg, 3,5 roku [95%CI: 1,7; 4,8] w grupie lenalidomidu 5 mg oraz 2,9 roku [95%CI: 2,2; 4,2] w grupie placebo;
- w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q ryzyko wystąpienia progresji do ostrej białaczki szpikowej w ciągu 2 lat wynosiło 12,6% [95%CI: 5,4; 27,7] w grupie lenalidomidu 10 mg, 17,4% [95%CI: 8,7; 33,3] w grupie lenalidomidu 5 mg i 16,7% [95%CI: 8,3; 32,0] w grupie placebo, natomiast ryzyko wystąpienia progresji do ostrej białaczki szpikowej w ciągu 4 lat – odpowiednio: 30,6% [95%CI: 18,1; 48,8], 35,4% [21,4; 54,6] oraz 43,3% [95%CI: 27,6; 63,1];

- mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej nie została osiągnięta w grupach lenalidomidu w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q;
- w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q odpowiedź cytogenetyczna łącznie (całkowita lub częściowa odpowiedź cytogenetyczna: zanik chromosomowych nieprawidłowości bez pojawienia się nowych lub redukcja o co najmniej 50% nieprawidłowości chromosomowych) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych lenalidomidem 10 mg niż w grupie placebo (RR=30,55 [95%CI: 1,93; 482,78], p=0,02; RD=0,57 [95%CI: 0,40; 0,73], p<0,00001; NNT_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych lenalidomidem 5 mg niż w grupie placebo (RR=13,00 [95%CI: 0,77; 219,53], p=0,08 – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,23 [95%CI: 0,06; 0,40], p=0,007; NNT_{52 tyg.}=5 [95%CI: 3; 17]);
- w grupie lenalidomidu 10 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną oraz częściową odpowiedź cytogenetyczną (odpowiednio: RR=19,18 [95%CI: 1,19; 308,99], p=0,04; RD=0,35 [95%CI: 0,19; 0,51], p<0,0001; NNT_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 6] oraz RR=12,08 [95%CI: 0,73; 200,47], p=0,08 – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,22 [95%CI: 0,07; 0,36], p=0,003; NNT_{52 tyg.}=5 [95%CI: 3; 14]);
- częstości występowania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i częściowej odpowiedzi cytogenetycznej były większe w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=7,00 [95%CI: 0,38; 129,11], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,02; 0,25], p=0,10; NNT=na oraz RR=7,00 [95%CI: 0,38; 129,11], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,02; 0,25], p=0,10; NNT=na).
- **dla analizy bezpieczeństwa (populacja z izolowaną delecją 5q):**
 - w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=2,27 [95%CI: 1,60; 3,21], p<0,00001; RD=0,54 [95%CI: 0,38; 0,69], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR=2,20 [95%CI: 1,55; 3,13], p<0,0001; RD=0,51 [95%CI: 0,34; 0,67], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]);
 - w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q spośród zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 (występujących u ≥5% chorych) w grupie lenalidomidu 10 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały: neutropenia (RR=4,79 [95%CI: 2,37; 9,65], p<0,0001; RD=0,59 [95%CI: 0,43; 0,75], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]), trombocytopenia (RR=17,23 [95%CI: 2,40; 123,80], p=0,005; RD=0,36 [95%CI: 0,22; 0,51], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 4]) i leukopenia (RR=10,54 [95%CI:

- 0,60; 185,31], p=ns; RD=0,11 [95%CI: 0,01; 0,20], p=0,03; NNH_{52 tyg.}=9 [95%CI: 4; 87]). Częstości występowania anemii i zakrzepicy żył głębokich były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (odpowiednio: RR=0,64 [95%CI: 0,11; 3,64], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,12; 0,07], p=ns; NNH=na oraz RR=2,87 [95%CI: 0,31; 26,60], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,12], p=ns; NNH=na);
- w grupie lenalidomidu 5 mg obserwowano istotnie statystycznie większe częstości występowania: neutropenii (RR=4,93 [95%CI: 2,45; 9,94], p<0,00001; RD=0,61 [95%CI: 0,45; 0,78], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=1 [95%CI: 1; 2]), trombocytopenii (RR=16,74 [95%CI: 2,32; 120,86], p=0,005; RD=0,35 [95%CI: 0,20; 0,50], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 5]) i leukopenii (RR=11,50 [95%CI: 0,66; 201,90], p=0,09 – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,12 [95%CI: 0,01; 0,22], p=0,03; NNH_{52 tyg.}=8 [95%CI: 4; 71]). Częstości występowania anemii i zakrzepicy żył głębokich były zbliżone w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (odpowiednio: RR=1,05 [95%CI: 0,22; 4,90], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,10; 0,11], p=ns; NNH=na oraz RR=0,35 [95%CI: 0,01; 8,33], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH=na);
 - w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q częstości występowania krwotocznych zdarzeń niepożądanych były zbliżone w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=1,64 [95%CI: 0,71; 3,79], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,06; 0,26], p=ns; NNH=na) oraz w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (RR=1,35 [95%CI: 0,55; 3,29], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,11; 0,21], p=ns; NNH=na);
 - infekcje występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR=2,21 [95%CI: 1,33; 3,67], p=0,002; RD=0,35 [95%CI: 0,16; 0,54], p=0,0003; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 1; 6]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR=2,01 [95%CI: 1,19; 3,40], p=0,009; RD=0,29 [95%CI: 0,09; 0,49], p=0,004; NNH_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 10]);
 - w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były porównywalne w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (RR=1,44 [95%CI: 0,25; 8,20], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,07; 0,11], p=ns; NNH=na) oraz w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (RR=3,66 [95%CI: 0,81; 16,66], p=0,09 – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,24], p=0,06 – wynik nieistotny statystycznie; NNH=na);
 - zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu raportowano u 28 chorych (59,6%) w grupie lenalidomidu 10 mg i 25 chorych (58,1%) w grupie lenalidomidu 5 mg.

W badaniu Kuendgen 2013 (badanie obserwacyjne z grupą kontrolną) wykazano, że w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q (izolowana delecja 5q i <5% blastów w szpiku) częstości występowania progresji do ostrej białaczki szpikowej w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 6,6% i 18,1% u chorych leczonych lenalidomidem oraz odpowiednio 7,4% i 16,9% u chorych nieleczonych. W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q (izolowana delecja 5q i <5% blastów w szpiku) prawdopodobieństwa przeżycia w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 93,5% i 60,2% w grupie chorych leczonych lenalidomidem oraz 76,1% i 44,4% w grupie chorych nieleczonych.

12 Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 53. Arkusz oceny badania wg Jadad.

| Kryterium | | Odpowiedź | Punktacja | Ocena |
|---------------------------------|--|-----------|-----------|-------|
| randomizacja | | tak/nie | 1 lub 0 | |
| | opisana, poprawna metodologia randomizacji | tak/nie | 1 lub -1 | |
| metoda podwójnie ślepej próby | | tak/nie | 1 lub 0 | |
| | poprawna metodologia zaślepienia | tak/nie | 1 lub -1 | |
| opis utraty pacjentów w badaniu | | tak/nie | 1 lub 0 | |
| suma (max 5) | | | | |

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

13.2 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 54. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

| Nr | Oznaczenie | Publikacja |
|-------------------|---------------|---|
| Badania pierwotne | | |
| 1 | MDS-004 | Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, Muus P, Te Boekhorst P, Sanz G, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Platzbecker U, Lübbert M, Quesnel B, Cazzola M, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Aul C, Knight R, Francis J, Fu T, Hellström-Lindberg E; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. <i>Blood</i> . 2011 Oct 6;118(14):3765-76. |
| | | Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: results from a randomized clinical trial. <i>Leuk Res</i> . 2013 Mar;37(3):259-65. |
| | | Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, Sanz G, Platzbecker U, Muus P, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Te Boekhorst P, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Lübbert M, Quesnel B, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Göhring G, Fu T, Benettaib B, Hellström-Lindberg E, Fenaux P. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. <i>Eur J Haematol</i> . 2014 May 10. doi: 10.1111/ejh.12380. [Epub ahead of print] |
| 2 | MDS-003 | List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R; Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. <i>N Engl J Med</i> . 2006 Oct 5;355(14):1456-65. |
| | | List AF, Bennett JM, Sekeres MA, Skikne B, Fu T, Shammo JM, Nimer SD, Knight RD, Giagounidis A. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del(5q) MDS. <i>Leukemia</i> . 2014 May;28(5):1033-40. |
| 3 | Kuendgen 2013 | Kuendgen A1, Lauseker M, List AF, Fenaux P, Giagounidis AA, Brandenburg NA, Backstrom J, Glasmacher A, Hasford J, Germing U; International Working Group on MDS with del(5q). Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. <i>Leukemia</i> . 2013 Apr;27(5):1072-9. |
| 4 | Le Bras 2011 | Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, Lamy T, Dreyfus F, Delaunay J, Banos A, Blanc M, Vey N, Schmidt A, Visanica S, Eclache V, Turlure P, Beyne-Rauzy O, Guerci A, Delmer A, de Botton S, Rea D, Fenaux P, Adès L. Treatment by Lenalidomide in lower risk myelodysplastic syndrome with 5q deletion--the GFM experience. <i>Leuk Res</i> . 2011 Nov;35(11):1444-8. |
| 5 | Mallo 2013 | Mallo M, Del Rey M, Ibáñez M, Calasanz MJ, Arenillas L, Larráyoiz MJ, Pedro C, Jerez A, Maciejewski J, Costa D, Nomdedeu M, Diez-Campelo M, Lumbreras E, González-Martínez T, Marugán I, Such E, Cervera J, Cigudosa JC, Alvarez S, Florensa L, |

| Nr | Oznaczenie | Publikacja |
|----------------|-----------------|---|
| | | Hernández JM, Solé F. Re-sponse to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. Br J Haematol. 2013 Jul;162(1):74-86. |
| Badania wtórne | | |
| 1 | Leitch 2013 | Leitch HA, Buckstein R, Shamy A, Storrington JM. The immunomodulatory agents lenalidomide and thalidomide for treatment of the myelodysplastic syndromes: a clinical practice guideline. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Feb;85(2):162-92. |
| 2 | Nachtnebel 2012 | Nachtnebel A, Maran PR, Alberti Ch, Garbaty T, Czczot J. Lenalidomide (Revlimid®) for the treatment of low/intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment. Horizon Scanning in On-cology Nr. 28. Vienna, May 2012. |
| 3 | Riemsma 2013 | Riemsma R, Al M, Blommestein H, Deshpande S, Ryder S, Worthy G, Noake C, Armstrong N, Severens JL, Kleijnen J. Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2013. |
| 4 | SMC 2014 | SMC. SMC Advice No. (942/14) lenalidomide 2.5mg, 5mg, and , 10mg, hard capsules (Revlimid®). |

13.3 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 55. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|-------------------|---|--|
| Badania pierwotne | | |
| 1 | Adès L, Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, Lamy T, Dreyfus F, Eclache V, De-launay J, Bouscary D, Visanica S, Turlure P, Bresler AG, Cabrol MP, Banos A, Blanc M, Vey N, Delmer A, Wattel E, Chevret S, Fenaux P. Treatment with lenalidomide does not appear to increase the risk of progression in lower risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion. A comparative analysis by the Groupe Francophone des Myelodysplasies. <i>Haematologica</i> . 2012 Feb;97(2):213-8. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 2 | Belickova M, Cermak J, Dostalova Merkerova M, Vesela J, Krejcik Z, Cechova E, Zemanova Z, Michalova K, Votavova H, Caniga M, Neuwirtova R, Jonasova A. Changes associated with lenalidomide treatment in the gene expression profiles of patients with del(5q). <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2012 Oct;12(5):375-83. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 3 | Chan AC, Neeson P, Leeansyah E, Tainton K, Quach H, Prince HM, Godfrey DI, Ritchie D, Berzins SP. Testing the NKT cell hypothesis in lenalidomide-treated myelodysplastic syndrome patients. <i>Leukemia</i> . 2010 Mar;24(3):592-600. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 4 | Chang DH, Liu N, Klimek V, Hassoun H, Mazumder A, Nimer SD, Jagannath S, Dhodapkar MV. Enhancement of ligand-dependent activation of human natural killer T cells by lenalidomide: therapeutic implications. <i>Blood</i> . 2006 Jul 15;108(2):618-21. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 5 | Chen C, Bowen DT, Giagounidis AA, Schlegelberger B, Haase S, Wright EG. Identification of disease- and therapy-associated proteome changes in the sera of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q). <i>Leukemia</i> . 2010 Nov;24(11):1875-84. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 6 | Chen N, Ye Y, Liu L, Reyes J, Assaf MS, Kasserra C, Zhou S, Palmisano M. Lenalidomide at therapeutic and suprathreshold doses does not prolong QTc intervals in the thorough QTc study conducted in healthy men. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> . 2013 Sep;113(3):179-86. | pojedyncze podanie lenalidomidu, zdrowi uczestnicy |
| 7 | Giagounidis AA, Germing U, Strupp C, Hildebrandt B, Heinsch M, Aul C. Prognosis of patients with del(5q) MDS and complex karyotype and the possible role of lenalidomide in this patient subgroup. <i>Ann Hematol</i> . 2005 Sep;84(9):569-71 | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 8 | Göhring G, Giagounidis A, Büsche G, Hofmann W, Kreipe HH, Fenaux P, Hellström-Lindberg E, Schlegelberger B. Cytogenetic follow-up by karyotyping and fluorescence in situ hybridization: implications for monito- | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych |

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|----|---|---|
| | ring patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q treated with lenalidomide. <i>Haematologica</i> . 2011 Feb;96(2):319-22. | z izolowaną delecją 5q |
| 9 | Göhring G, Giagounidis A, Büsche G, Kreipe HH, Zimmermann M, Hellström-Lindberg E, Aul C, Schlegelberger B. Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression. <i>Ann Hematol</i> . 2010 Apr;89(4):365-74. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 10 | Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Matsuda A, Tohyama K, Taniwaki M, Takeshita K, Takatoku M, Ozawa K. Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. <i>Int J Hematol</i> . 2009 Oct;90(3):353-60. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 11 | Komrokji RS, Lancet JE, Swern AS, Chen N, Paleveda J, Lush R, Saba HI, List AF. Combined treatment with lenalidomide and epoetin alfa in lower-risk patients with myelodysplastic syndrome. <i>Blood</i> . 2012 Oct 25;120(17):3419-24. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 12 | List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, Rimsza L, Heaton R, Knight R, Zeldis JB. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. <i>N Engl J Med</i> . 2005 Feb 10;352(6):549-57. | badanie bez randomizacji, 74% chorych zależnych od przetoczeń, brak osobnych wyników w populacji chorych zależnych od przetoczeń z izolowaną delecją 5q |
| 13 | Matsuda A, Taniwaki M, Jinnai I, Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Tohyama K, Takatoku M, Ozawa K. Morphologic analysis in myelodysplastic syndromes with del(5q) treated with lenalidomide. A Japanese multiinstitutional study. <i>Leuk Res</i> . 2012 May;36(5):575-80. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 14 | Oliva EN, Cuzzola M, Aloe Spiriti MA, Poloni A, Laganà C, Rigolino C, Morabito F, Galimberti S, Ghio R, Cortelezzi A, Palumbo GA, Sanpaolo G, Finelli C, Ricco A, Volpe A, Rodà F, Breccia M, Alimena G, Nobile F, Latagliata R. Biological activity of lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del5q: results of gene expression profiling from a multicenter phase II study. <i>Ann Hematol</i> . 2013 Jan;92(1):25-32. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 15 | Oliva EN, Latagliata R, Laganà C, Breccia M, Galimberti S, Morabito F, Poloni A, Balleari E, Cortelezzi A, Palumbo G, Sanpaolo G, Volpe A, Specchia G, Finelli C, D'Errigo MG, Rodà F, Alati C, Alimena G, Nobile F, Aloe Spiriti MA. Lenalidomide in International Prognostic Scoring System Low and Intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with del(5q): an Italian phase II trial of health-related quality of life, safety and efficacy. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|----|---|--|
| | Leuk Lymphoma. 2013 Nov;54(11):2458-65. | |
| 16 | Oliva EN, Cuzzola M, Nobile F, Ronco F, D'Errigo MG, Laganà C, Morabito F, Galimberti S, Cortelezzi A, Aloe Spiriti MA, Specchia G, Poloni A, Breccia M, Ghio R, Finelli C, Iacopino P, Alimena G, Latagliata R. Changes in RPS14 expression levels during lenalidomide treatment in Low- and Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with chromosome 5q deletion. Eur J Haematol. 2010 Sep;85(3):231-5. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 17 | Rojas SM, Díez-Campelo M, Luño E, Cabrero M, Pedro C, Calabuig M, Nomdedeu B, Cedena T, Arrizabalaga B, García M, Cerveró C, Collado R, Azaceta G, Ardanaz MT, Muñoz JA, Xicoy B, Rodríguez MJ, Bargay J, Morell MJ, Simiele A, del Cañizo C. Transfusion dependence development and disease evolution in patients with MDS and del(5q) and without transfusion needs at diagnosis. Leuk Res. 2014 Mar;38(3):304-9. | badanie bez randomizacji, chorzy niezależni od przetoczeń |
| 18 | Saft L, Karimi M, Ghaderi M, Matolcsy A, Mufti GJ, Kulasekararaj A, Göhring G, Giagounidis A, Selleslag D, Muus P, Sanz G, Mittelman M, Bowen D, Porwit A, Fu T, Backstrom J, Fenaux P, MacBeth KJ, Hellström-Lindberg E. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). Haematologica. 2014 Jun;99(6):1041-9. | analiza retrospektywna subpopulacji chorych z badania MDS-004 (41% populacji całkowitej; ocena ekspresji białka p53) |
| 19 | Sebaa A, Ades L, Baran-Marzack F, Mozziconacci MJ, Penther D, Dobbstein S, Stamatoullas A, Récher C, Prebet T, Moulessehoul S, Fenaux P, Eclache V. Incidence of 17p deletions and TP53 mutation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 5q deletion. Genes Chromosomes Cancer. 2012 Dec;51(12):1086-92. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q i niskim lub pośrednim-1 ryzyku |
| 20 | Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis AA, Wride K, Knight R, Raza A, List AF. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2008 Dec 20;26(36):5943-9. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 21 | Tehranchi R, Woll PS, Anderson K, Buza-Vidas N, Mizukami T, Mead AJ, Astrand-Grundström I, Strömbeck B, Horvat A, Ferry H, Dhanda RS, Hast R, Rydén T, Vyas P, Göhring G, Schlegelberger B, Johansson B, Hellström-Lindberg E, List A, Nilsson L, Jacobsen SE. Persistent malignant stem cells in del(5q) myelodysplasia in remission. N Engl J Med. 2010 Sep 9;363(11):1025-37. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 22 | Yang X, Brandenburg NA, Freeman J, Salomon ML, Zeldis JB, Knight RD, Bwire R. Venous thromboembolism in myelodysplastic syndrome patients receiving lenalidomide: results from postmarketing surveillance and data mining techniques. Clin Drug Investig. 2009;29(3):161-71. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 23 | Zeidan AM, Gore SD, McNally DL, Baer MR, Hendrick F, Mahmoud D, Davidoff AJ. Lenalidomide performance in the real world: patterns of use | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyni- |

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|-----------------------|--|--|
| | and effectiveness in a Medicare population with myelodysplastic syndromes. <i>Cancer</i> . 2013 Nov 1;119(21):3870-8. | kó w w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| 24 | Zou YS, Fink SR, Stockero KJ, Paternoster SF, Smoley SA, Tun HW, Reeder CB, Tefferi A, Dewald GW. Efficacy of conventional cytogenetics and FISH for EGR1 to detect deletion 5q in hematological disorders and to assess response to treatment with Lenalidomide. <i>Leuk Res</i> . 2007 Sep;31(9):1185-9. | badanie bez randomizacji, brak osobnych wyników w populacji chorych z izolowaną delecją 5q |
| Badania wtórne | | |
| 1 | Lenalidomide (Revlimid) for myelodysplastic syndrome. National Horizon Scanning Centre. August 2010. | krótkie podsumowanie dowodów naukowych, brak informacji o przeszukiwanych bazach danych |
| 2 | Nardone B, Wu S, Garden BC, West DP, Reich LM, Lacouture ME. Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2013 Aug;13(4):424-9. | brak cech przeglądu systematycznego |
| 3 | Segler A, Tsimberidou AM. Lenalidomide in solid tumors. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2012 Jun;69(6):1393-406 | brak cech przeglądu systematycznego |
| 4 | Zeng Y, Duan X, Long D, Zhou R, Yang S. Lenalidomide for patients with red blood cell transfusion-dependent low- or intermediate-1-risk IPSS myelodysplastic syndromes. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013, Issue 2. Art. No.: CD010413. | brak pełnego raportu |
| 5 | Zeng Y, Duan X, Long D, Zhou R, Yang S. Lenalidomide for patients with red blood cell transfusion-dependent IPSS low or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, Issue 3. Art. No.: CD010413. | brak pełnego raportu |
| 6 | Maier SK, Hammond JM. Role of lenalidomide in the treatment of multiple myeloma and myelodysplastic syndrome. <i>Ann Pharmacother</i> . 2006 Feb;40(2):286-9. | brak sprecyzowanych kryteriów włączenia I wykluczenia publikacji |
| 7 | Smith T, Carter CW. Overview of Chemotherapy and Nine Commonly Prescribed Chemotherapeutic Medications. <i>Journal of Pharmacy Technology</i> 26(6): 335-339. | brak sprecyzowanych kryteriów włączenia I wykluczenia publikacji |

13.4 International Prognostic Scoring System (IPSS)

System oceny zaawansowania MDS znany jest jako Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (*International Prognostic Scoring System, IPSS*).⁴⁶ Na podstawie oceny stanu pacjenta (proporcji komórek białaczkowych lub blastów, obecności nieprawidłowości chromosomu 7 oraz obecności cytopenii krwi) choroba jest punktowana pod kątem ryzyka dla chorego, tj. przewidywanej długości życia i prawdopodobieństwa postępów choroby lub przekształcenia się jej w AML. IPSS to wynik przydzielany do pewnych wartości. Po pierwsze, odzwierciedla odsetek blastów w szpiku kostnym; po drugie – wyniki cytogeniczne (określenie anomalii chromosomowych) w krwinkach szpiku kostnego i po trzecie – liczbę krwinek oraz inne wyniki badań krwi. Indeks IPSS powstaje z dodania poszczególnych punktów za odsetek cytoblastów, badania cytogeniczne oraz wyniki badań krwi i służy do oceny rokowań chorego na MDS. Indeks IPSS decyduje o przydziale pacjenta do grupy ryzyka:

- grupa niskiego ryzyka: 0 indeks IPSS 0;
- grupa średniego ryzyka 1: indeks IPSS 0,5-1,0;
- grupa średniego ryzyka 2: indeks IPSS 1,5-2,0;
- grupa wysokiego ryzyka: indeks IPSS ponad 2,0.⁵

W klasyfikacji IPSS cytopenię zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, bezwzględną liczbę neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) poniżej $1800 \times 10^6/l$ oraz liczbę płytek krwi poniżej $100\ 000 \times 10^6/l$. U pacjentów z prawidłowym kariotypem szpiku kostnego, obecnością tylko del(5q), tylko del(20q) oraz tylko -Y (70%) rokowanie było względnie dobre, podczas gdy rokowanie pacjentów ze złożonymi nieprawidłowościami (≥ 3 anomalii chromosomowych) lub anomaliami chromosomu 7. (16%) było względnie złe. Rokowanie u pozostałych (14%) pacjentów było pośrednie.⁴¹

Tab. 56. Międzynarodowy system prognostyczny IPSS dla zespołów mielodysplastycznych a czas przeżycia chorych i ryzyko transformacji w AML.⁴¹

| Punktacja | | | | | |
|----------------------------|--------------|-----------------------------|---|-------|-------|
| Zmienna progno- styczna | 0 | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |
| Blasty w szpiku (%) | <5 | 5-10 | - | 11-20 | 21-30 |
| Kariotyp* | Dobry | Pośredni | Zły | | |
| Cytopenia** | 0/1 | 2/3 | | | |
| Kategoria ryzyka (% IPSS) | Ogólny wynik | Mediana przeżycia (lata) | 25% transformacji w AML (lata) przy braku leczenia | | |
| Niskie (33) | 0 | 5,7 | 9,4 | | |
| Pośrednio niskie (38) | 0,5-1,0 | 3,5 | 3,3 | | |
| Pośrednio wysokie (22) | 1,5-2,0 | 1,1 | 1,1 | | |
| Wysokie (7) | $\geq 2,5$ | 0,4 | 0,2 | | |

* cytogenetyka: „dobry” oznacza wynik prawidłowy, tylko (5q), tylko del(20q), tylko -Y; „zły” oznacza kariotyp złożony (≥ 3 nieprawidłowości kariotypowe), anomalie chromosomu 7.; „pośredni” oznacza inne anomalie [wyklucza to kariotypy t(8;21), inv16 oraz t(15;17), które są równoznaczne z rozpoznaniem AML]; ** cytopenie: liczba granulocytów $< 1,8 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny < 10 g/dl.

13.5 WHO Prognostic Scoring System (WPSS)

Dodatkowe zmienne kliniczne stanowią cenne uzupełnienie klasyfikacji IPSS (patrz aneks 13.4) w zakresie rokowania u chorych na MDS. W systemie prognostycznym *World Health Organization* (WPSS, *WHO prognostic scoring system*) uwzględniono kategorie morfologiczne klasyfikacji WHO, kategorie cytogenetyczne IPSS oraz zależność lub brak zależności od przetoczeń kkcż.⁴¹

Tab. 57. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (WPSS).⁴¹

| Punktacja | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--|---|-------------------------|---|--------|
| Podtyp MDS wg klasyfikacji WHO z 2008 r. | RCUD, RARS, ze-spół 5q- | RCMD RCMD-RS | RAEB-1 | RAEB-2 |
| Kariotyp | Prawidłowy; del(5q); -Y; del(20q) | Inne zmiany | Zaburzenia chromosomu 7. ≥ 3 nieprawidłowości | - |
| Zapotrzebowanie na przetoczenia kkcż | Bez przetoczeń | Regularne przetoczenia* | | |
| Kategoria ryzyka | Ogólny wynik | | Mediana przeżycia (lata) | |
| Bardzo niskie | 0 | | >10 | |
| Niskie | 1 | | >5 | |
| Pośrednie | 2 lub 1 i włóknienie szpiku | | 4 | |
| Wysokie | 3-4 lub 2 i włóknienie szpiku | | 2 | |
| Bardzo wysokie | 5-6 lub 3-4 i włóknienie szpiku | | 1 | |

*Chorzy wymagający przetaczania ≥ 1 j. kkcż/8 tyg.

kkcż – koncentrat krwinek czerwonych; MDS – zespoły mielodysplastyczne; RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCMD-RS – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCUD – cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia; WPSS – *WHO prognostic scoring system*.

13.6 Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB)

Klasyfikacja FAB została opracowana na początku lat 80. przez grupę lekarzy z wiedzą i doświadczeniem w rozpoznawaniu MDS. Pochodzili oni z Francji (F), Ameryki (A) i Wlk. Brytanii (B); za główne kryterium klasyfikacji w systemie FAB przyjęto odsetek cytoblastów w szpiku kostnym, przy czym mniej niż 2% cytoblastów uznaje się za normę dla zdrowego szpiku kostnego. Klasyfikacja FAB rozróżnia pięć następujących podtypów MDS:⁴⁷

- niedokrwistość oporna na leczenie (RA, *refractory anemia*);
- niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, *refractory anemia with ring sideroblasts*);
- niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB, *refractory anemia with excess blasts*);
- niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej (RAEB-t, *refractory anemia with excess blasts in transformation*);
- przewlekła białaczka mielomonocytowa (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*).

13.7 Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

System klasyfikacji WHO chorych na MDS zachował pewne elementy systemu klasyfikacji FAB i rozwinął kategorie podtypów MDS. System WHO nie klasyfikuje CMML jako rodzaju MDS, ale umieszcza go w ramach nowej kategorii chorób mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych.

Klasyfikacja WHO z 2008 roku definiuje poszczególne jednostki histokliniczne z uwzględnieniem cech morfologicznych, immunofenotypowych, genetycznych i innych biologicznych oraz obrazu klinicznego, stanowiąc algorytm dla lekarza klinicysty i patologa/diagnosty pracujących wspólnie w celu ustalenia rozpoznania u chorych z podejrzeniem nowotworów układu krwiotwórczego.⁴⁸

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację zespołów mielodysplastycznych wg WHO z 2008 roku.

Tab. 58. Klasyfikacja zespołów mielodysplastycznych wg WHO z 2008 r.⁴¹

| Zespoły mielodysplastyczne |
|---|
| Cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją (RCUD, <i>refractory cytopenia with unilineage dysplasia</i>): |
| — niedokrwistość oporna na leczenie (RA, <i>refractory anemia</i>) |
| — neutropenia oporna na leczenie (RN, <i>refractory neutropenia</i>) |
| — małopłytkowość oporna na leczenie (RT, <i>refractory thrombocytopenia</i>) |
| Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, <i>refractory</i> |

| |
|---|
| Zespoły mielodysplastyczne |
| <i>anemia with ring sideroblasts</i>) |
| Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD, <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>) |
| Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB, <i>refractory anemia with excess blasts</i>) |
| Zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q (<i>myelodysplastic syndrome associated with isolated del[5q]</i>) |
| Nieklasyfikowalny zespół mielodysplastyczny (MDS-U, <i>myelodysplastic syndrome, unclassifiable</i>) |

Kryteria diagnostyczne w MDS przedstawiono poniżej.

Tab. 59. Kryteria diagnostyczne zespołów mielodysplastycznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r.⁴¹

| Podtyp MDS | Krew obwodowa | Szpik |
|------------------|---|--|
| RCUD: RA, RN, RT | Monocytopenia lub duocytopenia* Blasty < 1% | Jednoliniowa dysplazja ($\geq 10\%$ komórek danej linii) < 5% blastów < 15% pierścieniowatych syderoblastów |
| RARS | Niedokrwistość Brak blastów | Dysplazja tylko linii czerwonekrwinkowej < 5% blastów > 15% pierścieniowatych syderoblastów |
| RCMD | Cytopenia (e)**, *** Blasty < 1% Brak pałeczek Auera < 1 g/l monocytów | Dysplazja ≥ 2 linii komórkowych (> 10% komórek) < 5% blastów Brak pałeczek Auera $\pm 15\%$ pierścieniowatych syderoblastów |
| RAEB-1 | Cytopenia (e) Blasty < 5%** Brak pałeczek Auera < 1 g/l monocytów | Jedno- lub wieloliniowa dysplazja 5-9% blastów Brak pałeczek Auera |
| RAEB-2 | Cytopenia (e) 5-19% blastów Pałeczki Auera (\pm) < 1 g/l monocytów | Jedno- lub wieloliniowa dysplazja 10-19% blastów Pałeczki Auera (\pm) |
| MDS-U | Cytopenia (e) $\leq 1\%$ blastów*** | Dysplazja < 10% komórek jednej lub więcej linii krwiotworzenia Obecność zmian cytogenetycznych potwierdzających rozpoznanie MDS < 5% blastów |
| MDS del(5q) | Niedokrwistość Prawidłowa lub zwiększona liczba płytek krwi | Prawidłowa lub zwiększona liczba megakariocytów z hipolobulacją jąder < 5% blastów |

| Podtyp MDS | Krew obwodowa | Szpic |
|------------|---------------|---|
| | Blasty < 1% | Izolowana delecja 5q Brak pałeczek Auera |

* Chorzy z pancytopenią i jednoliniową dysplazją powinni być klasyfikowani jako MDS-U; ** chorzy z odsetkiem blastów w szpiku <5% i odsetkiem blastów we krwi 2-4% powinni być klasyfikowani jako RAEB-1. Chorzy z RCUD lub RCMD i odsetkiem blastów we krwi 1% powinni być klasyfikowani jako MDS-U; ***chorzy z pałeczkami Auera, liczbą blastów we krwi <5% oraz blastów w szpiku <10% powinni być klasyfikowani jako RAEB-2.

MDS – zespół mielodysplastyczny; MDS-U – nieklasyfikowalny zespół mielodysplastyczny; MDS del(5q) – zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q; RA – niedokrwistość oporna na leczenie; RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCUD – cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją; RN – neutropenia oporna na leczenie; RT – małopłytkowość oporna na leczenie.

13.8 Odpowiedź erytroidalna wg *International Working Group*

Odpowiedź erytroidalna (*erythroid response*) wg *International Working Group (IWG) 2000*:⁴⁹

Znaczna odpowiedź: u chorych ze stężeniem hemoglobiny przed zastosowaniem leczenia <11 g/dl, zwiększenie stężenia hemoglobiny >2 g/dl, niezależność od przetoczeń u chorych zależnych od przetoczeń przed zastosowaniem leczenia.

Niewielka odpowiedź: u chorych ze stężeniem hemoglobiny przed zastosowaniem leczenia <11 g/dl, zwiększenie stężenia hemoglobiny o 1-2 g/dl, 50% spadek zależności od przetoczeń u chorych zależnych od przetoczeń przed zastosowaniem leczenia.

Odpowiedź erytroidalna (*erythroid response*) wg *International Working Group (IWG) 2006*:⁵⁰

U chorych ze stężeniem hemoglobiny przed zastosowaniem leczenia <11 g/dl wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/gl; istotne zmniejszenie przetoczonych jednostek kkc z o co najmniej 4 w ciągu 8 tygodni w porównaniu z liczbą przetoczonych jednostek w ciągu 8 tygodni przed zastosowaniem leczenia (dla liczby przetoczeń przed zastosowaniem leczenia uwzględnia się jedynie przetoczenia dla stężenia hemoglobiny $\leq 9,0$ g/dl).

13.9 Odpowiedź cytogenetyczna wg *International Working Group*

Całkowita odpowiedź cytogenetyczna: brak wykrywalnych nieprawidłowości cytogenetycznych, jeżeli nieprawidłowości były wcześniej obecne.

Częściowa odpowiedź cytogenetyczna: redukcja o co najmniej 50% nieprawidłowości chromosomowych.^{49,50}

Progresja cytogenetyczna: rozwój nowych, niezależnych klonów lub dodatkowych aberracji razem z del5q31.²⁰

13.10 Kwestionariusz jakości życia FACT-An

Kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* (FACT-An) składa się z 4 podskal kwestionariusza FACT-General (FACT-G) oraz podskali oceniającej dodatkowe objawy, w tym: *Anamia subscale* (An) oraz *Fatigue subscale* (F).

Kwestionariusz FACT-G składa się z 4 podskal: stan fizyczny w ocenie chorego (*Physical Well-Being*, PWB), funkcje socjalne/rodzinne w ocenie chorego (*Social/Family Well-being*, SWB), ocena funkcji emocjonalnych (*Emotion Well-being*, EWB) oraz ocena funkcjonowania chorego (*Functional Well-Being*, FWB).

Wyniki podskali PWB, FWB i An mogą być zsumowane jako FACT-An *Trial Outcome Index* (TOI). Wyniki podskali PWB, FWB i F mogą być zsumowane jako FACT-F *Trial Outcome Index* (TOI).

Minimalna istotna różnica wynosi 7 pkt dla wyniku kwestionariusza FACT-An, 6 pkt dla wyniku FACT-An TOI oraz 5 pkt dla wyniku FACT-F TOI.²¹

13.11 Krytyczna ocena badań

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę badania MDS-004 oraz badań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 60. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

| MDS-004 | | | | | |
|--|---|---|--|--|-----------------------------|
| metoda badania | liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania | populacja (horyzont czasowy) | interwencje | punkty końcowe | ocena jakości badania |
| wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby * | 37 ośrodków, 9 państw <u>Sponsor badania:</u> Celgene | chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku z delecją 5q31 <u>Horyzont czasowy:</u> do 5 lat (mediana okresu obserwacji: 1,55 roku) | <ul style="list-style-type: none"> • LEN 10 mg, n=69 • LEN 5 mg, n=69 • PLA, n=67 | <ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI, ang. <i>red blood cell transfusion independence</i>) przez ≥ 26 kolejnych tygodni; • odpowiedź erytroidalna;** • czas trwania niezależności od przetoczeń; • odpowiedź cytogenetyczna; • przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival); • progresja do ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. acute myeloid leukemia); • jakość życia; • zdarzenia niepożądane. | Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 4 |
| Kryteria włączenia | | Kryteria wykluczenia | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • ryzyko niskie lub pośrednie-1 wg IPSS*; • delecja 5q31 \pm inne nieprawidłowości cytogenetyczne; • anemia zależna od przetoczeń (brak 8 kolejnych tygodni bez transfuzji w ciągu 16 tygodni przed randomizacją) | | <ul style="list-style-type: none"> • proliferacyjna (liczba białych krwinek: $\geq 12\ 000/\mu\text{l}$) przewlekła białaczka mielomonocytowa; • neuropatia stopnia ≥ 2; • wcześniejsze stosowanie lenalidomidu; • stosowanie rekombinowanej erytropoetyny, chemioterapii lub innego badanego leku w ciągu ostatnich 28 dni, lub długodziałających czynników stymulujących erytropoezę w ciągu ostatnich 8 tygodni; • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (całkowita liczba neutrofilów $< 500/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $< 25\ 000/\mu\text{l}$, stężenie kreatyniny w surowicy $> 2,0$ mg/dl, aminotransferazy w surowicy $> 3,0$ \times górna granica normy [chyba, że wynikające z nadmiaru żelaza z transfuzji krwi]; • stężenie bilirubiny w surowicy $> 1,5$ mg/dl | | | |
| Komentarz | | | | | |
| * 52 tygodni zaślepionej fazy badania i przedłużona obserwacja przeprowadzona bez zaślepienia; ** zmniejszenie konieczności transfuzji. | | | | | |

| Leitch 2013 | | | | |
|--|---|---|--|--|
| metoda badania | rodzaj badań | populacja (horyzont czasowy) | interwencje | oceniane punkty końcowe |
| przeгляд systematyczny bez metaanalizy | badania kliniczne fazy 2 i 3 lub opracowania wtórne z metaanalizą | chorzy z zespołami mielodysplastycznymi (w tym chorzy z niskim lub pośrednim-1 ryzykiem wg IPSS i delecją 5q) | <ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid • talodomid | <ul style="list-style-type: none"> • bd |
| przeszukane bazy danych, data odcięcia | | włączone badania | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE, EMBASE, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> oraz <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z data odcięcia do 17 czerwca 2009 roku | | 13 publikacji i 9 abstraktów konferencyjnych, w tym 3 badania oceniające stosowanie lenalidomidu w populacji chorych z MDS z delecją 5q i niskim lub pośrednim-1 ryzykiem wg IPSS: MDS-003, MDS-004 (włączone do niniejszej analizy) oraz Oliva 2009 – badanie nierandomizowane dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego. | | |
| komentarz | | | | |

| Nachtnebel 2012 | | | | |
|--|---|---|---|--|
| metoda badania | rodzaj badań | populacja (horyzont czasowy) | interwencje | oceniane punkty końcowe |
| przegląd systematyczny bez metaanalizy | badania kliniczne fazy 2 i 3, programy <i>compassionate-use</i> lub inne badania opublikowane pełnotekstowo (wykluczono opisy przypadków) | chorzy z zespołami mielodysplastycznymi niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, z delecją 5q | <ul style="list-style-type: none"> lenalidomid | <ul style="list-style-type: none"> bd |
| przeszukane bazy danych, data odcięcia | | włączone badania | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Medline, Embase, Cochrane Library, CRD Database z data odcięcia do 17 lutego 2012 roku | | 8 publikacji (6 badań, w tym MDS-004, MDS-003, Le Bras 2011) | | |
| komentarz | | | | |
| | | | | |

| Riemsma 2013 | | | | |
|---|--|---|---|--|
| metoda badania | rodzaj badań | populacja (horyzont czasowy) | interwencje | oceniane punkty końcowe |
| ocena raportu HTA złożonego do NICE | brak informacji o kryteriach włączenia badań | chorzy z zespołami mielodysplastycznymi niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, z delecją 5q | <ul style="list-style-type: none"> lenalidomid | <ul style="list-style-type: none"> bd |
| przeszukane bazy danych, data odcięcia | | włączone badania | | |
| <ul style="list-style-type: none"> bd* | | badanie MDS-004 | | |
| komentarz | | | | |
| * brak szczegółowej informacji, w raporcie HTA złożonym do NICE przeszukano co najmniej bazy MEDLINE, EMBASE, Cinahl i Science Citation Index | | | | |





| SMC 2014 | | | | |
|--|--|---|---|--|
| metoda badania | rodzaj badań | populacja (horyzont czasowy) | interwencje | oceniane punkty końcowe |
| podsumowanie raportu HTA | brak informacji o kryteriach włączenia badań | chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z delecją 5q | <ul style="list-style-type: none"> lenalidomid | <ul style="list-style-type: none"> bd |
| przeszukane bazy danych, data odcięcia | | włączone badania | | |
| <ul style="list-style-type: none"> bd | | badania MDS-004, MDS-003 oraz Kuendgen 2013 | | |
| komentarz | | | | |
| | | | | |

13.12 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ²

| Analiza kliniczna | | Rozdział | Komentarz |
|-------------------|--|------------|-----------|
| 1 | Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji? | 2.3 | |
| 2 | Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania? | 2.4 | |
| 3 | Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych? | 3 | |
| 4 | Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie: | | |
| | charakterystyki badanej populacji, | 3.1 i 3.2 | |
| | charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, | 3.1 i 3.2 | |
| | parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, | 3.1 i 3.2 | |
| | metodyki badań? | 3.1 i 3.2 | |
| 5 | Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b? | 4.1 | |
| 6 | Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria: | | |
| | zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku, | | Tak |
| | zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii? | | Tak |
| 7 | Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera: | | |
| | porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną, | 4.2.6.2, 6 | |
| | wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6, | 13.2 | |
| | opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych, | 3.4 | |
| | opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu, | 4.2 | |
| | charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem: | 4.2, 8 | |
| | opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zo- | 4.2.1 | |

| | | | |
|---|---|-----------------------|---|
| | <p>stało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, | | |
| | kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania, | 4.2.3 | |
| | opisu procedury przypisania osób badanych do technologii, | 4.2.1 | |
| | charakterystyki grupy osób badanych, | 4.2.5 | |
| | charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane, | 4.2.1 | |
| | wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu, | 4.2.4 | |
| | informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, | 4.2.6 | |
| | wskazanie źródeł finansowania badania, | 4.2.1 | |
| | zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej, | 5.1, 5.2, 6.1, 1.1, 8 | |
| | informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA? | 5.2 | |
| 8 | Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu? | | Analiza kliniczna zawiera porównanie z placebo dostawanym „on top” do BSC |
| | Ogólne adnotacje** | | |
| 9 | Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: | | |
| | dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, | Piśmiennictwo | tak |
| | wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? | Piśmiennictwo | tak |

Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO..... | 19 |
|  | 22 |
|  | 24 |
|  | 25 |
|  | 27 |
| Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.06.2014 r..... | 30 |
| Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 27.06.2014 r..... | 31 |
| Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 27.06.2014 r..... | 31 |
| Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) do dnia 27.06.2014 r..... | 32 |
| Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania..... | 43 |
| Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania..... | 43 |
| Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM..... | 44 |
| Tab. 13. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów..... | 44 |
| Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych..... | 45 |
| Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych z badania MDS-004 (populacja całkowita, mITT)..... | 47 |
| Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych z badania MDS-004 (populacja całkowita, mITT) – cd..... | 47 |
| Tab. 17. Charakterystyka populacji chorych z badania MDS-004 (populacja całkowita, mITT) – cd..... | 48 |
| Tab. 18. Charakterystyka populacji chorych z badania MDS-004 (subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q, ITT)..... | 50 |
| Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych z badania MDS-004 (subpopulacja chorych z izolowaną delecją 5q, ITT) – cd..... | 50 |
| Tab. 20. Chorzy, którzy nie ukończyli fazy zaślepionej badania, n (%)..... | 53 |
| Tab. 21. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie w momencie zakończenia zaślepionej fazy badania MDS-004..... | 54 |
| Tab. 22. Przyczyny przerwania zaślepionej fazy badania MDS-004..... | 55 |
| Tab. 23. Analiza skuteczności LEN vs PLA – zestawienie wyników..... | 63 |
| Tab. 24. Analiza skuteczności LEN vs PLA – zestawienie wyników, c.d..... | 63 |

| | |
|---|-----|
| Tab. 25. Analiza skuteczności LEN vs PLA. Niezależność od przetoczeń..... | 65 |
| Tab. 26. Analiza skuteczności LEN vs PLA. Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia..... | 71 |
| Tab. 27. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Progresja do AML..... | 74 |
| Tab. 28. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Odpowiedź cytogenetyczna..... | 78 |
| Tab. 29. Analiza skuteczności LEN vs PLA. Jakość życia..... | 82 |
| Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA – zestawienie wyników..... | 89 |
| Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie..... | 90 |
| Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4..... | 92 |
| Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA. ZN powodujące przerwanie leczenia..... | 97 |
| Tab. 34. Analiza skuteczności LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q – zestawienie wyników..... | 100 |
| Tab. 35. Analiza skuteczności LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Niezależność od przetoczeń..... | 101 |
| Tab. 36. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Odpowiedź cytogenetyczna..... | 106 |
| Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q – zestawienie wyników..... | 111 |
| Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q – zestawienie wyników, c.d..... | 111 |
| Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie..... | 112 |
| Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4..... | 114 |
| Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane..... | 119 |
| Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa LEN vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. ZN powodujące przerwanie leczenia..... | 121 |
| Tab. 43. Zestawienie wyników w populacji całkowitej w badaniu MDS-004. LEN vs PLA..... | 123 |
| Tab. 44. Zestawienie wyników w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q w badaniu MDS-004. LEN vs PLA..... | 125 |
| Tab. 45. Niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 8 tygodni w zależności od złożoności kariotypu w badaniu MDS-003..... | 128 |
| Tab. 46. Odpowiedź cytogenetyczna w zależności od złożoności kariotypu w badaniu MDS-003..... | 129 |
| Tab. 47. Niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 8 tygodni w zależności od złożoności kariotypu w badaniu MDS-003 – przedłużona obserwacja (mediana: 3,2 roku)..... | 131 |
| Tab. 48. Wyniki modeli proporcjonalnego hazardu Coxa. Chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami vs chorzy z izolowaną delecją 5q w badaniu MDS-003 – przedłużona obserwacja (mediana: 3,2 roku)..... | 133 |
| Tab. 49. Wyniki jednowymiarowych modeli proporcjonalnego hazardu Coxa. Chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami vs chorzy z izolowaną delecją 5q w badaniu Kuendgen 2013..... | 135 |
| Tab. 50. Wyniki wielowymiarowych modeli proporcjonalnego hazardu Coxa. Chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami vs chorzy z izolowaną delecją 5q w badaniu Kuendgen 2013..... | 135 |

| | |
|--|-----|
| Tab. 51. Niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 8 tygodni w zależności od złożoności kariotypu w badaniu Le Bras 2011..... | 136 |
| Tab. 52. Odpowiedź cytogenetyczna w zależności od złożoności kariotypu w badaniu Le Bras 2011. | 137 |
| Tab. 53. Arkusz oceny badania wg Jadad..... | 154 |
| Tab. 54. Badania włączone do przeglądu systematycznego..... | 155 |
| Tab. 55. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego. | 157 |
| Tab. 56. Międzynarodowy system prognostyczny IPSS dla zespołów mielodysplastycznych a czas przeżycia chorych i ryzyko transformacji w AML. ⁴¹ | 161 |
| Tab. 57. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (WPSS). ⁴¹ | 162 |
| Tab. 58. Klasyfikacja zespołów mielodysplastycznych wg WHO z 2008 r. ⁴¹ | 163 |
| Tab. 59. Kryteria diagnostyczne zespołów mielodysplastycznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r. ⁴¹ | 164 |
| Tab. 60. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu..... | 167 |

Spis ilustracji

| | |
|---|----|
| Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lenalidomidu (diagram QUOROM/PRISMA)..... | 40 |
| Ryc. 2. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie w momencie zakończenia zaślepionej fazy badania MDS-004 (RR)..... | 54 |
| Ryc. 3. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie w momencie zakończenia zaślepionej fazy badania MDS-004 (RD)..... | 55 |
| Ryc. 4. Przyczyny przerwania zaślepionej fazy badania MDS-004 – LEN 10 mg vs PLA (RR)..... | 57 |
| Ryc. 5. Przyczyny przerwania zaślepionej fazy badania MDS-004 – LEN 10 mg vs PLA (RD)..... | 58 |
| Ryc. 6. Przyczyny przerwania zaślepionej fazy badania MDS-004 – LEN 5 mg vs PLA (RR)..... | 59 |
| Ryc. 7. Przyczyny przerwania zaślepionej fazy badania MDS-004 – LEN 5 mg vs PLA (RD). | 60 |
| Ryc. 8. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji mITT (RR). | 66 |
| Ryc. 9. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji mITT (RD)..... | 66 |
| Ryc. 10. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji ITT (RR). | 67 |
| Ryc. 11. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji ITT (RD). | 67 |
| Ryc. 12. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji mITT (RR). | 68 |
| Ryc. 13. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji mITT (RD)..... | 68 |
| Ryc. 14. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji ITT (RR). | 69 |
| Ryc. 15. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Niezależność od przetoczeń w populacji ITT (RD). | 69 |
| Ryc. 16. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia (RR)..... | 71 |
| Ryc. 17. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia (RD). | 71 |
| Ryc. 18. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia (RR)..... | 72 |
| Ryc. 19. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia (RD). | 72 |
| Ryc. 20. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Progresja do AML (RR)..... | 74 |
| Ryc. 21. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Progresja do AML (RD)..... | 75 |
| Ryc. 22. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Progresja do AML (RR)..... | 75 |
| Ryc. 23. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Progresja do AML (RD). | 76 |
| Ryc. 24. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Odpowiedź cytogenetyczna w populacji mITT (RR). | 79 |
| Ryc. 25. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA. Odpowiedź cytogenetyczna w populacji mITT (RD)..... | 79 |
| Ryc. 26. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Odpowiedź cytogenetyczna w populacji mITT (RR). | 80 |

| | |
|--|-----|
| Ryc. 27. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA. Odpowiedź cytogenetyczna w populacji mITT (RD)..... | 80 |
| Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RR)..... | 90 |
| Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RD)..... | 90 |
| Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RR)..... | 91 |
| Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RD)..... | 91 |
| Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RR)..... | 93 |
| Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RD)..... | 94 |
| Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RR)..... | 95 |
| Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RD)..... | 96 |
| Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA. ZN powodujące przerwanie leczenia (RR)..... | 97 |
| Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA. ZN powodujące przerwanie leczenia (RD)..... | 97 |
| Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA. ZN powodujące przerwanie leczenia (RR)..... | 98 |
| Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA. ZN powodujące przerwanie leczenia (RD)..... | 98 |
| Ryc. 40. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Niezależność od przetoczeń (RR)..... | 101 |
| Ryc. 41. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Niezależność od przetoczeń (RD)..... | 102 |
| Ryc. 42. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Niezależność od przetoczeń (RR)..... | 102 |
| Ryc. 43. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Niezależność od przetoczeń (RD)..... | 102 |
| Ryc. 44. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Odpowiedź cytogenetyczna (RR)..... | 107 |
| Ryc. 45. Analiza skuteczności LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Odpowiedź cytogenetyczna (RD)..... | 107 |
| Ryc. 46. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Odpowiedź cytogenetyczna (RR)..... | 108 |
| Ryc. 47. Analiza skuteczności LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Odpowiedź cytogenetyczna (RD)..... | 108 |
| Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RR)..... | 112 |
| Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RD)..... | 113 |

| | |
|---|-----|
| Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RR)..... | 113 |
| Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 łącznie (RD)..... | 113 |
| Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RR)..... | 115 |
| Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RD). | 116 |
| Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RR)..... | 117 |
| Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RD)..... | 118 |
| Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RR)..... | 119 |
| Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD)..... | 119 |
| Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RR). | 120 |
| Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD)..... | 120 |
| Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. ZN powodujące przerwanie leczenia (RR). | 121 |
| Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa LEN 10 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. ZN powodujące przerwanie leczenia (RD). | 121 |
| Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. ZN powodujące przerwanie leczenia (RR)..... | 122 |
| Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa LEN 5 mg vs PLA w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. ZN powodujące przerwanie leczenia (RD)..... | 122 |
| Ryc. 64. Analiza skuteczności chorzy z izolowaną delecją 5q vs chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Niezależność od przetoczeń w badaniu MDS-003 (RR)..... | 129 |
| Ryc. 65. Analiza skuteczności chorzy z izolowaną delecją 5q vs chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Niezależność od przetoczeń w badaniu MDS-003 (RD)..... | 129 |
| Ryc. 66. Analiza skuteczności chorzy z izolowaną delecją 5q vs chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Odpowiedź cytogenetyczna w badaniu MDS-003 (RR)..... | 130 |
| Ryc. 67. Analiza skuteczności chorzy z izolowaną delecją 5q vs chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Odpowiedź cytogenetyczna w badaniu MDS-003 (RD)..... | 130 |
| Ryc. 68. Analiza skuteczności chorzy z izolowaną delecją 5q vs chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Niezależność od przetoczeń w badaniu MDS-003 – przedłużona obserwacja (RR). | 131 |
| Ryc. 69. Analiza skuteczności chorzy z izolowaną delecją 5q vs chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Niezależność od przetoczeń w badaniu MDS-003 – przedłużona obserwacja (RD)..... | 131 |
| Ryc. 70. Analiza skuteczności chorzy z izolowaną delecją 5q vs chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Niezależność od przetoczeń w badaniu Le Bras 2011 (RR)..... | 136 |
| Ryc. 71. Analiza skuteczności chorzy z izolowaną delecją 5q vs chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Niezależność od przetoczeń w badaniu Le Bras 2011 (RD)..... | 136 |

| | |
|--|-----|
| Ryc. 72. Analiza skuteczności chorzy z izolowaną delecją 5q vs chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Odpowiedź cytogenetyczna w badaniu Le Bras 2011 (RR)..... | 137 |
| Ryc. 73. Analiza skuteczności chorzy z izolowaną delecją 5q vs chorzy z delecją 5q i innymi nieprawidłowościami. Odpowiedź cytogenetyczna w badaniu Le Bras 2011 (RD)..... | 137 |

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. www.aotm.gov.pl [dostęp 14.07.2014 r.].
- 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.
- ³ Dwilewicz-Rrojczek J. Zespoły mielodysplastyczne [w:] Szczeklik A (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2013.
- ⁴ Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Raport Nr: AOTM-OT-0390, marzec 2011; http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-23-2011-azacytydyna/OT_0390_Vidaza_MDS.pdf
- ⁵ Edlin R, Connock M, Round J, Tubeuf S, Fry-Smith A, Greenheld W, Hyde C. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. A Single Technology Appraisal. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration. 2009.
- ⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-99-2011-zespoły_mielodysplastyczne/Stanowisko_RK_AOTM_99_2011_Revlimid_MDS-MPD.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]
- ⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 83/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-99-2011-zespoły_mielodysplastyczne/RP_83_2011_Revlimid_lenalidomid.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]
- ⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 11/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-18-2012-Revlimid/RP_11_2012_Revlimid.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]
- ⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

nych na dzień 1 lipca 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-czerwca-2014-r2>. [dostęp 14.07.2014 r.]

¹⁰ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-18-2012-Revlimid/Stanowisko_RP_AOTM_18_2012_Revlimid_zesp_mielodysplastyczne.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]

¹¹ Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102> [dostęp 14.07.2014 r.]

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

¹³ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2012.

¹⁴ Leitch HA, Buckstein R, Shamy A, Storrington JM. The immunomodulatory agents lenalidomide and thalidomide for treatment of the myelodysplastic syndromes: a clinical practice guideline. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Feb;85(2):162-92.

¹⁵ Nachtnebel A, Maran PR, Alberti Ch, Garbaty T, Czeczot J. Lenalidomide (Revlimid®) for the treatment of low/intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment. Horizon Scanning in Oncology Nr. 28. Vienna, May 2012.

¹⁶ Riemsma R, Al M, Blommestein H, Deshpande S, Ryder S, Worthy G, Noake C, Armstrong N, Severens JL, Kleijnen J. Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2013.

¹⁷ SMC. SMC Advice No. (942/14) lenalidomide 2.5mg, 5mg, and , 10mg, hard capsules (Revlimid®).

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lenalidomide_Revlimid_FINAL_February_2014_amended_06.03.14_for_website.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]

¹⁸ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.

- ¹⁹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ²⁰ Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, Muus P, Te Boekhorst P, Sanz G, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Platzbecker U, Lübbert M, Quesnel B, Cazzola M, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Aul C, Knight R, Francis J, Fu T, Hellström-Lindberg E; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011 Oct 6;118(14):3765-76.
- ²¹ Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: results from a randomized clinical trial. *Leuk Res*. 2013 Mar;37(3):259-65.
- ²² U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: Safety review update of cancer drug Revlimid (lenalidomide) and risk of developing new types of malignancies. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm302939.htm> [dostęp 14.07.2014 r.]
- ²³ U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Revlimid (lenalidomide) and possible increased risk of developing new malignancies. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm250575.htm> [dostęp 14.07.2014 r.]
- ²⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetynewsletter/ucm168112.htm> [dostęp 14.07.2014 r.]
- ²⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Statement: FDA halts clinical trial of drug Revlimid (lenalidomide) for chronic lymphocytic leukemia due to safety concerns. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm361444.htm> [dostęp 14.07.2014 r.]
- ²⁶ European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency concludes that benefit-risk balance of Revlimid remains positive. Press release 23/09/2011. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/09/news_detail_001343.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [dostęp 14.07.2014 r.]
- ²⁷ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1692/original/Revlimid_-_DHPC_PL_FINAL.pdf?1303204753 [dostęp 14.07.2014 r.]
- ²⁸ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3805/original/DDL_2012_02_Final.pdf?1354002358 [dostęp 14.07.2014 r.]
- ²⁹ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2990/original/DDL_2011_03_Final.pdf?1329407668 [dostęp 14.07.2014 r.]

³⁰ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4503/original/DDL_2013_02_MDS_PL_Final_Ref.pdf?1372251575 [dostęp 14.07.2014 r.]

³¹ European Medicines Agency (EMA). Revlimid: Charakterystyka Produktu Leczniczego.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf [14.07.2014 r.]

³² Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, Sanz G, Platzbecker U, Muus P, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Te Boekhorst P, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Lübbert M, Quesnel B, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Göhring G, Fu T, Benettaib B, Hellström-Lindberg E, Fenaux P. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol*. 2014 May 10. doi: 10.1111/ejh.12380. [Epub ahead of print]

³³ List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R; Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1456-65.

³⁴ List AF, Bennett JM, Sekeres MA, Skikne B, Fu T, Shammo JM, Nimer SD, Knight RD, Giagounidis A. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del(5q) MDS. *Leukemia*. 2014 May;28(5):1033-40.

³⁵ Kuendgen A1, Lauseker M, List AF, Fenaux P, Giagounidis AA, Brandenburg NA, Backstrom J, Glasmacher A, Hasford J, Germing U; International Working Group on MDS with del(5q). Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. *Leukemia*. 2013 Apr;27(5):1072-9.

³⁶ Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, Lamy T, Dreyfus F, Delaunay J, Banos A, Blanc M, Vey N, Schmidt A, Visanica S, Eclache V, Turlure P, Beyne-Rauzy O, Guerci A, Delmer A, de Botton S, Rea D, Fenaux P, Adès L. Treatment by Lenalidomide in lower risk myelodysplastic syndrome with 5q deletion--the GFM experience. *Leuk Res*. 2011 Nov;35(11):1444-8.

³⁷ Mallo M, Del Rey M, Ibáñez M, Calasanz MJ, Arenillas L, Larráyoiz MJ, Pedro C, Jerez A, Maciejewski J, Costa D, Nomdedeu M, Diez-Campelo M, Lumbreras E, González-Martínez T, Marugán I, Such E, Cervera J, Cigudosa JC, Alvarez S, Florensa L, Hernández JM, Solé F. Response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):74-86.

³⁸ Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. <http://nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911>

- ³⁹ Social Value Judgements: principles for the development of NICE guidance.2008
<http://www.nice.org.uk/proxy/?sourceUrl=http%3A%2F%2Fwww.nice.org.uk%2Faboutnice%2Fhowwework%2Fsocialvaluejudgements%2Fsocialvaluejudgements.jsp>
- ⁴⁰ Opinia Rady Przejrzystości nr 19/2013 z dnia 04 lutego 2013 r. w sprawie zakresu programu lekowego „Leczenie choroby Gaucher’a (ICD-10 E 75)”
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/132/ORP/U_4_57_130204_opnia_19_prog_zdrowotny_ch_Gauche.pdf
- ⁴¹ Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2013 rok. Tom II. Krzakowski M, Warzocha K (red). Gdańsk 2013. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne.
- ⁴² Fey MF, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v158–v161, 2010.
- ⁴³ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic syndromes. Version 2.2014.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]
- ⁴⁴ PBAC. Lenalidomide, capsules, 5 mg and 10 mg, Revlimid® - March 2013. Public Summary Document. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/lenalidomide-psd-03-2013.pdf> [dostęp 14.07.2014 r.]
- ⁴⁵ SMC. SMC Advice No. (942/14) lenalidomide 2.5mg, 5mg, and , 10mg, hard capsules (Revlimid®).
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lenalidomide_Revlimid_FINAL_February_2014_amended_06.03.14_for_website.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]
- ⁴⁶ Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88.
- ⁴⁷ Benett J. M, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Brit J Haematol* 1982; 51: 189-99.
- ⁴⁸ Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2013 rok. Tom II. Krzakowski M, Warzocha K (red). Gdańsk 2013. Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego.
- ⁴⁹ Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, Löwenberg B, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Wijermans PW, Gore S, Greenberg PL; World Health Organization(WHO) international working group. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000 Dec 1;96(12):3671-4.
- ⁵⁰ Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Gore SD, Schiffer CA, Kantarjian H. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):419-25.