



**FARYDAK® (PANOBINOSTAT, KAPSUŁKA TWARDA) W
SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM
W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW ZE SZPICZAKIEM
PLAZMOCYTOWYM (MNOGIM), KTÓRZY WCZEŚNIEJ
OTRZYMALI PRZYNAJMNIEJ DWA SCHEMATY LECZENIA
ZAWIERAJĄCE BORTEZOMIB I LEK IMMUNOMODULUJĄCY**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**

Kraków, styczeń 2016



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU	7
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	14
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	14
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	14
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	15
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	16
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	17
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	19
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	19
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	20
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	22
2.9. SYNTeza DANYCH	23
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	26
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	27
4.1. WSTĘP	27
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	27
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO BORTEZOMIBU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM I PLACEBO W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO	30
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO BORTEZOMIBU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM I PLACEBO W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO	34
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO BORTEZOMIBU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM I PLACEBO W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO	48
5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PANOBINOSTATU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO BORTEZOMIBU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM I PLACEBO	64
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO TALIDOMIDU W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO	67
7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO LENALIDOMIDU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO	68
7.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO LENALIDOMIDU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO	71
7.2. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PANOBINOSTATU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO	

LENALIDOMIDU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM	75
8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO BENDAMUSTYNY W SKOJARZENIU Z PREDNIZONEM W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO.....	76
9. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	77
9.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	77
9.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	77
10. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®).....	84
10.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	85
10.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH Z ZAKRESU OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA PANOBINOSTATU	92
10.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PANOBINOSTATU	93
11. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	96
11.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	96
11.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	96
12. DYSKUSJA.....	102
13. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	114
14. WNIOSKI KOŃCOWE.....	117
15. BIBLIOGRAFIA.....	124
16. SPIS TABEL I SCHEMATÓW.....	128
17. ANEKS	131
17.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	131
17.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	150
17.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	150
17.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	151
17.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	159
17.6. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD	162
17.7. OCENA BADAŃ W SKALI GRADE	162
17.8. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY..	162
17.9. TABELA POMOCNICZE	163

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	ang. <i>autologous stem-cell transplantation</i> ; Autologiczny przeszczep komórek pnia macierzystych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> ; Najlepsza opieka podtrzymująca
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (przy EMA)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
nCR	ang. <i>nearly complete response</i> ; Prawie całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CTC	ang. <i>common terminology criteria</i> ; Kryteria klasyfikacji nasilenia działań niepożądanych
EBM	ang. <i>evidence based medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EBMT	ang. <i>European Bone Marrow Transplant Group</i> ; Europejska Grupa ds. Transplantacji Szpiku Kostnego
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
ECOG SP	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Status Performance</i> ; Stan sprawności pacjentów według kryteriów <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
mEBMT	ang. <i>European Bone Marrow Transplant Group</i> ; Europejska Grupa ds. Transplantacji Szpiku Kostnego
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HRQL	ang. <i>health-related quality of life</i> ; Jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>intention to treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
ISS	ang. <i>International Staging System</i> ; Międzynarodowy System Stopniowania
m.c.	Masa ciała

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Klasyfikacja narządów i układów według słownika terminów medycznych
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MM	ang. <i>multiple myeloma</i> ; Szpiczak mnogi
MTD	ang. <i>maximum tolerated dose</i> ; Maksymalna tolerowana dawka
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR	ang. <i>odds ratio</i> ; Iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> ; Ogólna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PICO	ang. <i>population, intervention, comparator, outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji
PR	ang. <i>partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ;
RB	ang. <i>relative benefit</i> ; Korzyść względna
RR	ang. <i>relative risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>stable disease</i> ; Stabilna choroba
SE	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy
TFI	ang. <i>treatment-free interval</i> ; Czas wolny od leczenia
TTP	ang. <i>time to progression</i> ; Czas do wystąpienia progresji
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VGPR	ang. <i>very good partial response</i> ; Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [35]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [33], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [34] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [35].
- Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników badania RCT o akronimie PANORAMA-1 wykazała, że zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo w populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, wiąże się z istotnym statystycznie: wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji, większym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, a także uzyskania całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie, wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na zastosowane leczenie, a także wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji, jak i wydłużeniem czasu wolnego od leczenia. Pomiędzy grupami nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz odnośnie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w czasie leczenia, jak i w całym okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy [1]-[7].
W ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej 1-3 linie leczenia wykazano, że zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo wiąże się z istotnym statystycznie: wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji, większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej oraz prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie, wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi (częściowej lub lepszej) na leczenie, a także wydłużeniem czasu do rozpoznania pierwszej progresji, nawrotu choroby lub zgonu z powodu szpiczaka mnogiego. Pomiędzy grupami nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie: wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej (częściowej lub lepszej) odpowiedzi na leczenie, a także odnośnie czasu do wystąpienia częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie [1]-[7].
- Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego z wykorzystaniem modelu Coxa wykazały, że skuteczność kliniczna panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz lenalidomidu stosowanego z deksametazonem jest zbliżona w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i czasu przeżycia całkowitego u pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia. Wyniki porównania pośredniego ww. opcji terapeutycznych w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym lub/i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim wykazały brak istotnych statystycznie różnic między panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, a lenalidomidem podawanym z deksametazonem w zakresie: wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia czasu do wystąpienia progresji [18]-[19].

W związku z brakiem badań klinicznych typu *head-to-head*, jak i brakiem adekwatnych badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego, jak i zestawienia danych, oszacowanie efektów klinicznych stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem talidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz bendamustyny stosowanej w skojarzeniu z prednizonem w analizowanej, docelowej populacji pacjentów jest aktualnie niemożliwe z powodu braku odpowiednich dowodów naukowych. Nowe leki zarejestrowane w leczeniu nawrotowego szpiczaka mnogiego, takie jak pomalidomid, karfilzomib lub daratumumab pozostają aktualnie niedostępne i niestosowane w Polsce, w związku z czym nie zostały one uwzględnione jako odpowiednie komparatory do porównania z panobinostatem w analizowanym wskazaniu.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

Metody:

- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [33], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [34] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [35],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) oraz skali *NOS* (badania kohortowe), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie PANORAMA-1 [1]-[7], w którym analizowano efekty kliniczne panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w tym także w subpopulacji chorych, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

W niniejszej analizie uwzględniono także:

- 1 nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II, oceniające efekty kliniczne stosowania schematu opartego na panobinostacie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym na bortezomib szpiczakiem mnogim [8]-[10],
- 1 opis przypadków (ang. *case report*) [11] oraz 1 nierandomizowane badanie kliniczne fazy Ib, w którym oceniano profil bezpieczeństwa panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem (i deksametazonem – w oparciu o decyzję badacza) u pacjentów z nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim [12],
- 4 publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania panobinostatu (opracowania agencji EMA – [13] (ChPL), [14] (EPAR), [15], opracowania agencji FDA – ang. *prescribing information* [16]),
- 1 raport (ang. *global value dossier*) dotyczący efektywności klinicznej panobinostatu w analizowanym wskazaniu dostarczony przez Zleceniodawcę [17],
- 1 opracowanie (badanie) wtórne, w ramach którego przeprowadzono pośrednie porównanie efektywności klinicznej panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem

u pacjentów z nawrotowym lub/i lekoopornym szpiczakiem mnogim [18]-[19],

- 2 opracowania wtórne bez metaanalizy dotyczące zastosowania panobinostatu w leczeniu szpiczaka mnogiego [20], [21],
- 3 badania nieopublikowane opisane na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) [22], [23], [24].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższym poziomie wiarygodności, w których oceniano efektywność kliniczną panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do schematów: talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz bendamustyną w skojarzeniu z prednizonem, w analizowanym wskazaniu klinicznym. Nie zidentyfikowano także żadnych badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego/ zestawienia efektów klinicznych analizowanego schematu terapii względem wybranych komparatorów. Na podstawie raportu dostarczonego przez Zamawiającego [18]-[19] możliwe było oszacowanie skuteczności klinicznej panobinostatu podawanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu z lenalidomidem stosowanym z deksametazonem w analizowanej populacji pacjentów.

Wyniki

Populacja pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący

Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników badania RCT o akronimie PANORAMA-1 wykazała, że zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo w populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, wiąże się z:

- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wycofania z badania z powodu progresji choroby,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wycofania z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych,
- o istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji,
- o brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie,
- o istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na zastosowane leczenie,
- o istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji,
- o istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem okresu czasu wolnego od leczenia (TFI),
- o brakiem istotnych statystycznie ($> 0,05$) różnic w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy,
- o brakiem istotnych statystycznie ($> 0,05$) różnic w zakresie ryzyka zgonu związanego z progresją choroby, a także zgonu z innych przyczyn w czasie trwania leczenia [3], [4].

Ogólna populacja pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej 1-3 linie leczenia

Wyniki badania o akronimie PANORAMA-1 wykazały, że zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej 1-3 linie leczenia, wiąże się z:

- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wycofania z badania z powodu progresji choroby,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wycofania z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych,
- o istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji,
- o brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego,
- o brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej (tj. częściowej lub lepszej) odpowiedzi na leczenie,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie,

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem uzyskania minimalnej odpowiedzi na leczenie,
- o brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, a także w zakresie ryzyka wystąpienia choroby progresywnej,
- o brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (>częściowa odpowiedź),
- o istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie (>częściowa odpowiedź),
- o istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do rozpoznania pierwszej progresji, nawrotu choroby lub zgonu z powodu szpiczaka mnogiego, w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy [1]-[7].

Ocena profilu bezpieczeństwa

Analiza profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została najpierw w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej 1-3 linie leczenia, włączonych do badania RCT o akronimie PANORAMA-1; wnioski które uzyskano z przeprowadzonej analizy:

- o terapia panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem była ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów, a przewidywalny profil bezpieczeństwa schematu pozwalał na kontrolowanie występujących działań niepożądanych poprzez modyfikację dawki lub chwilowe przerwanie/ przesunięcie terapii w czasie,
- o do najczęściej raportowanych działań niepożądanych o charakterze niehematologicznym o 3. lub 4. stopniu nasilenia, jakie wystąpiły u pacjentów leczonych schematem zawierającym panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, należały: biegunka, astenia i zmęczenie, jednakże rzadko stanowiły one przyczynę hospitalizacji lub rezygnacji z dalszego leczenia,
- o terapia panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie wiązała się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia obwodowej neuropatii o 3. lub 4. stopniu nasilenia w porównaniu do stosowania bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz placebo,
- o do najczęściej raportowanych hematologicznych działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia, jakie wystąpiły u pacjentów leczonych schematem zawierającym panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem należała trombocytopenia, niemniej toksyczność ta nie kumulowała się i była odwracalna, a także rzadko prowadziła do stałego przerwania leczenia; neutropenia o nasileniu 3-4 stopnia raportowana była u około jednej trzeciej pacjentów otrzymujących trójlekową terapię z panobinostatem, jednakże gorączkę neutropeniczną rozpoznawano rzadko.

Wykazano ponadto, że podanie panobinostatu w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w ogólnej populacji pacjentów wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn, zgonu związanego z progresją choroby, a także zgonu określonego jako prawdopodobnie związany z zastosowaniem badanego preparatu w okresie trwania badania/leczenia [1]-[7], [17].

Zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo w subpopulacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, wiąże się z:

- o brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: astenii lub zmęczenia, neuropatii obwodowej, obrzęków obwodowych, hipokalemii, zmniejszenia apetytu, infekcji górnych dróg oddechowych, gorączki, zaparcia, kaszlu, a także trombocytopenii, limfopenii oraz anemii o jakimkolwiek stopniu nasilenia,
- o brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: astenii lub zmęczenia, neuropatii obwodowej, obrzęków obwodowych, wymiotów, zmniejszenia apetytu, gorączki, zaparcia, kaszlu, bólu brzucha, a także leukopenii, limfopenii oraz anemii o 3-4 stopniu nasilenia,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: biegunki, nudności, wymiotów i bólu brzucha, a także leukopenii i neutropenii o jakimkolwiek nasileniu,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: biegunki, nudności, hipokalemii, a także infekcji górnych

dróg oddechowych oraz trombocytopenii i neutropenii o 3-4 stopniu nasilenia w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy,

- o brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka zgonu związanego z progresją choroby, a także zgonu z innych przyczyn w okresie trwania leczenia [4].

Należy jednocześnie podkreślić, że częstość występowania działań niepożądanych, m.in. biegunki, trombocytopenii, anemii, nudności lub zmęczenia w obu grupach była dużo niższa w czasie cykli 9-12, podczas których bortezomib podawano z mniejszą częstotliwością w porównaniu do schematu podawania leków w czasie pierwszych 8 cykli terapii [17].

Porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej panobinostat stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu podawanego z deksametazonem, przedstawione w opracowaniu wtórnym [18]-[19] wskazały na:

- o brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie wydłużenia czasu wolnego od progresji,
- o brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, zarówno w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim (analiza pierwszo- i drugorzędowa), jak i w wyodrębnionej subpopulacji chorych, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia (analiza drugorzędowa),
- o brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie wydłużenia czasu do wystąpienia progresji,
- o brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie w określonym okresie obserwacji w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim (analiza pierwszorzędowa).

Aktualnie, oszacowanie efektów klinicznych wnioskowanej interwencji (panobinostat+bortezomib+ deksametazon) względem schematów: talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem jest niemożliwe ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednie, jak i pośrednie (a także zestawienie wyników) porównanie ww. schematów leczenia nawrotowego lub nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u chorych, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

Badania o niższej wiarygodności

Wyniki badania II fazy o akronimie PANORAMA-2 [8]-[10] udokumentowały po raz pierwszy skuteczność kliniczną panobinostat stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim oraz co istotne – opornym na bortezomib. W populacji pacjentów, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni, dołączenie panobinostat do bortezomibu z deksametazonem przywróciło wrażliwość na bortezomib i umożliwiło osiągnięcie odpowiedzi na leczenie (ORR) u 34,5% chorych. Analizowana kombinacja leków była tolerowana przez pacjentów, a raportowane działania niepożądane były możliwe do opanowania.

Wyniki badania PANORAMA-2 [8]-[10] z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa panobinostat stosowanego z bortezomibem i deksametazonem są zbieżne z wynikami badania fazy Ib [12] uwzględniającego pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim, w tym z postacią choroby oporną na bortezomib.

Opracowania (badania) wtórne

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się przede wszystkim na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Wnioski z analizy klinicznej

Podsumowując, na podstawie wyników badania RCT o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i w oparciu o wyniki badań o niższej wiarygodności można wnioskować, że panobinostat stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest lekiem skutecznie poprawiającym efekty terapii poprzez istotne statystycznie zwiększenie szansy osiągnięcia ogólnej odpowiedzi na leczenie, całkowitej/prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analizowany preparat cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, z działaniami niepożądanymi dającymi się opanowywać dzięki standardowemu leczeniu objawowemu lub modyfikacji dawkowania; ponadto obserwowane korzyści kliniczne wydają się przewyższać ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w kwietniu 2009 roku [33], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [34] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [35]. Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia i standardy postępowania klinicznego, zestawienie analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [36].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatora/ technologii opcjonalnej, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparator/ technologia opcjonalna, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [33] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., M.G.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 08.11.2015–17.11.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2015, aktualizacja: 13.12.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., M.G.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. *American Society of Hematology* (<http://www.hematology.org>) lub *European Hematology Association* (<http://www.ehaweb.org>) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 08.11.2015–17.11.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2015, aktualizacja: 13.12.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – stanowią dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi podawanie panobinostatu (produkt leczniczy Farydak[®], kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem,
- komparator/ technologię opcjonalną (ang. *comparison*) – stanowi podanie placebo i bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem; podanie talidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem; podanie bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: czasem przeżycia całkowitego, czasem przeżycia wolnego od progresji choroby, czasem do wystąpienia progresji choroby, wystąpieniem odpowiedzi na leczenie (całkowitej, prawie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby, kontroli choroby), czasem trwania odpowiedzi na leczenie, utratą z badania z powodu braku skuteczności leczenia, czasem do utraty z badania (z powodu niepowodzenia leczenia/braku skuteczności leczenia), ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn, jakością życia), oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych [związanych lub niezwiązanych z zastosowanym leczeniem], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Strategia wyszukiwania o wysokiej czułości umożliwi odnalezienie wszystkich dostępnych badań klinicznych dotyczących zastosowania interwencji wnioskowanej w analizowanym wskazaniu. Selekcja odnalezionych badań klinicznych na podstawie analizy abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji umożliwi wyeliminowanie badań, w których dawkowanie lub schemat podawania badanej interwencji odbiegały od wnioskowanej interwencji.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący,
- badania oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania panobinostatu (produkt leczniczy Farydak[®]) w analizowanym wskazaniu,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



badania o niższej wiarygodności,

- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EMA (ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej

(ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., M.G.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (przy udziale osoby trzeciej - P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGDNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTMiT [33].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej [37].

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów.

Skala *Jadad* umożliwi uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy [37].

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [38], [39], [40].

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny

demograficznej i klinicznej),

- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (A.M., P.M.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy zerowej (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*)).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla negatywnych punktów końcowych z zakresu danych dychotomicznych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR), korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [41].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*; OR) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to Event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RR/Peto OR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie

bezpośredniego porównanie (ang. *Head-to-Head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *Adjusted Indirect Comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [42]-[46].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [44] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [46], [47].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$

$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



2.9.3. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej (schemat: panobinostat + bortezomib + deksametazon) z wybranymi komparatorami (schematy: bortezomib + deksametazon + placebo; talidomid + bortezomib + deksametazon; lenalidomid + deksametazon; bendamustyna + prednizon), przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku) [35].

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego, pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii oraz wytycznych praktyki klinicznej w zakresie postępowania terapeutycznego w nawrotowym lub/i lekoopornym szpiczaku mnogim, a także opis aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [36].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie panobinostatu (produkt leczniczy Farydak[®]) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu.

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi podanie placebo, bortezomibu i deksametazonu; podanie talidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem lub podanie bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zamieszczono w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [36].

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - czas przeżycia całkowitego,
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby,
 - czas do wystąpienia progresji choroby,
 - całkowita odpowiedź na leczenie,
 - prawie całkowita odpowiedź na leczenie,
 - częściowa odpowiedź na leczenie,
 - stabilizacja choroby,
 - kontrola choroby,
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie,
 - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,
 - utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia,

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



- zgon z jakichkolwiek przyczyn,
- zmiana jakości życia.
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek działań niepożądanych,
 - działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia,
 - ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (A.M, M.G.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy z podwójnym zamaskowaniem, bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim (opisane w 7 referencjach; publikacja pełnotekstowa [1], dane z rejestru badań klinicznych [2], abstrakt konferencyjny [3] dotyczący najnowszych wyników badania raportowanych po opublikowaniu artykułu [1], publikacja pełnotekstowa dostępna *online* (grudzień

2015 r.) [4], abstrakty [5], [6], [7] opublikowane przed ukazaniem się artykułu pełnotekstowego [1] i zawierające wstępne wyniki badania), a także 1 nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II, oceniające efekty kliniczne stosowania schematu opartego na panobinostatcie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym na bortezomib szpiczakiem mnogim (opisane w 3 referencjach: publikacja pełnotekstowa [8], dane z rejestru badań klinicznych [9], abstrakt [10]).

Zidentyfikowano także: 1 opis przypadków (ang. *case report*) [11], 1 nierandomizowane badanie kliniczne fazy Ib, w którym oceniano profil bezpieczeństwa panobinostatatu w skojarzeniu z bortezomibem (i deksametazonem – w oparciu o decyzję badacza) u pacjentów z nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim [12], 4 publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania panobinostatatu (opracowania agencji EMA – [13] (ChPL), [14] (EPAR), [15], opracowania agencji FDA – ang. *prescribing information* [16]), 1 raport (ang. *global value dossier*) dotyczący efektywności klinicznej panobinostatatu w analizowanym wskazaniu dostarczony przez Zleceniodawcę [17], 1 opracowanie (badanie) wtórne o charakterze metaanalizy sieciowej, w ramach którego przeprowadzono pośrednie porównanie efektywności klinicznej panobinostatatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym lub/i lekoopornym szpiczakiem mnogim [18] (raport dostarczony przez Zleceniodawcę), [19] (abstrakt konferencyjny dotyczący ww. porównania pośredniego), 2 opracowania wtórne bez metaanalizy dotyczące zastosowania panobinostatatu w leczeniu szpiczaka mnogiego [20], [21], a także 3 badania nieopublikowane opisane na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) [22], [23], [24].

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej dotyczących stosowania panobinostatatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego.

Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Rodzaj porównania	[ref]
Nawrotowy lub/ lekooporny szpiczak mnogi	Randomizowane badania kliniczne			
	Randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem (faza III)	panobinostat+ bortezomib+ deksametazon <i>vs</i> placebo+ bortezomib+ deksametazon	bezpośrednie	[1], [2], [3], [4], [5], [6], [7] ([17])
	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja	
	Badania nierandomizowane lub/ i badania o niższej wiarygodności			
	Nierandomizowane, otwarte badanie bez grupy kontrolnej (faza II)	panobinostat+ bortezomib+ deksametazon	[8], [9], [10]	
	Opis przypadków (ang. <i>case report</i>)		[11]	

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa		
Nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (faza Ib)	panobinostat+bortezomib (+deksametazon)	[12]
Opracowania <i>European Medicines Agency</i>	panobinostat	[13] (ChPL), [14] (EPAR), [15]
Opracowanie <i>Food and Drug Administration</i>		[16]
Opracowania (badania) wtórne		
Raport (ang. <i>global value dossier</i>) otrzymany od Zleceniodawcy	panobinostat+bortezomib+deksametazon	[17]
Raport zawierający porównanie pośrednie otrzymany od Zleceniodawcy	panobinostat+bortezomib+deksametazon vs lenalidomid+deksametazon	[18]-[19]
Opracowanie przeglądowe bez metaanalizy	panobinostat+bortezomib+deksametazon	[20], [21]
Badania nieopublikowane		
Badania uwzględnione w rejestrze badań klinicznych; www.clinical.trial.gov	panobinostat+bortezomib+deksametazon	[22], [23], [24]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego. EMA – europejska agencja *European Medicines Agency*. EPAR – ang. *european public assessment reports*; europejskie publiczne sprawozdanie oceniające. FDA – amerykańska agencja *Food and Drug Administration*. RCT – ang. *randomized controlled trial*; randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO BORTEZOMIBU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM I PLACEBO W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III o akronimie PANORAMA-1 (ang. *PANobinostat ORAL in multiple Myeloma 1*) przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem w 215 ośrodkach na świecie, bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo [1]–[7], [17].

Do badania PANORAMA-1 włączono pacjentów dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) z nawrotowym lub nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim, po wcześniejszych 1-3 liniach leczenia oraz w stanie sprawności odpowiadającym ≤ 2 punktom według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Z badania wykluczono pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego pierwotnie lekoopornego lub opornego na bortezomib. Dodatkowe kryteria wykluczenia obejmowały wcześniejsze leczenie za pomocą inhibitora deacylazy, jakiegokolwiek leczenia szpiczaka w czasie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania klinicznego, leczenie eksperymentalne lub biologiczne (uwzględniając przeciwciała monoklonalne) w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub wcześniejszą radioterapię w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.

W czasie od 21 stycznia do 29 lutego 2012 roku, do badania włączono 768 pacjentów, z których 387 poddano randomizacji. Pacjenci zostali poddani stratyfikacji (w zależności od liczby wcześniejszych linii leczenia [1 vs 2 lub 3] oraz wcześniejszego stosowania bortezomibu [tak vs nie]) i przydzieleni losowo do 2 grup, w których podawano:

- panobonostat, bortezomib i deksametazon (N=387),
- placebo, bortezomib i deksametazon (N=381).

Grupy pacjentów były porównywalne pod względem klinicznym i demograficznym. Blisko połowa pacjentów otrzymywała wcześniej co najmniej dwie linie terapii, w tym schematy zawierające bortezomib, talidomid oraz lenalidomid.

W badaniu PANORAMA-1, 193 pacjentów tj. 25% ogólnej populacji chorych włączonych do badania, otrzymywała wcześniej terapię zawierającą bortezomib, a 147 pacjentów (19% ogólnej populacji chorych) poddanych zostało terapii co najmniej dwoma schematami zawierającymi bortezomib oraz lek immunomodulujący. **Subpopulacja ta ściśle odpowiada docelowej populacji pacjentów określonej we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Farydak® (panobinostat).**

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Pod względem demograficznym oraz klinicznym pacjenci z ww. podgrupy nie odbiegali od charakterystyki ogólnej populacji pacjentów (por. tabele 56., 57. w Aneksie). Mediana wieku pacjentów wynosiła 61,0 lat, a około 1/3 chorych (38,1%) było w wieku powyżej 65 lat. Kobiety stanowiły 49,7% wszystkich pacjentów. Mniejszy odsetek chorych z grupy kontrolnej miał przydzielony zerowy („0”) stan sprawności ogólnej według ECOG w porównaniu do pacjentów z grupy badanej (odpowiednio: 35,1% vs 56,2%). Średnia (mediana) liczba wcześniejszych schematów leczenia wynosiła 2,6 (3,0); 42,9% chorych otrzymało wcześniej dwa schematy leczenia, a 56,5% - trzy schematy leczenia. Ponadto, w przybliżeniu u połowy pacjentów rozpoznano nawrotową lub lekooporną chorobę, przy czym odsetek ten był wyższy w grupie kontrolnej (58 vs 47%). Mediana czasu od rozpoznania choroby w analizowanej subpopulacji była dłuższa niż w ogólnej populacji chorych (odpowiednio: 46-53 miesiące vs 38-40 miesięcy) [17].

Badanie składało się z dwóch faz leczenia z maksymalnym czasem 12 cykli. W pierwszej fazie leczenia (8 cykli 3-tygodniowych: 2 tygodnie podawania leków + 1 tydzień bez leków) pacjenci otrzymywali doustnie panobinostat w dawce 20 mg (grupa badana) lub placebo (grupa kontrolna) trzy razy w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a także dożylnie bortezomib w dawce 1,3 mg/m² w 1., 4., 8. oraz 11. dniu cyklu. Deksametazon w dawce 20 mg był podawany doustnie w dniu przyjmowania bortezomibu oraz po podaniu bortezomibu. Na końcu pierwszej fazy leczenia pacjenci, którzy uzyskali korzyść kliniczną (definiowaną zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Europejskiej Grupy ds. Transplantacji Szpiku Kostnego [ang. *European Bone Marrow Transplant Group*, mEBMT], które obejmują pośrednią kategorię odpowiedzi na leczenie określaną jako prawie całkowita odpowiedź na leczenie) mogli kontynuować terapię w ramach drugiej fazy leczenia trwającej 4 cykle 6-tygodniowe (2 tygodnie podawania leków + 1 tydzień bez leków, 2 tygodnie podawania leków + 1 tydzień bez leków). W drugiej fazie leczenia panobinostat i placebo podane były w analogicznym schemacie jak w fazie pierwszej, bortezomib stosowano raz na tydzień w tygodniach 1., 2., 4. oraz 5., a deksametazon podawano w takim samym schemacie jak bortezomib. Leczenie podawano przez maksymalnie 12 cykli. Mediana czasu leczenia wyniosła 5,0 miesiące (IQR 2,23 – 10,75) w grupie badanej tj. u chorych stosujących panobinostat oraz 6,1 miesiąca (IQR 2,82 – 10,75) w grupie kontrolnej.

Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 28,75 miesiąca w grupie otrzymującej panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz 29,04 miesiąca w grupie otrzymującej placebo z bortezomibem i deksametazonem.

Dawki i sposób podania panobinostatu był zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Farydak® [13].

Opóźnienie podania dawki lub redukcja dawek leków były dozwolone w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, takich jak: trombocytopenia 4. stopnia lub trombocytopenia 3. stopnia z krwawieniem, neutropenia 4. stopnia (całkowita liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9$ /litr) lub przetrwała neutropenia (występująca co najmniej dwukrotnie w czasie cyklu leczenia, całkowita liczba neutrofilów w zakresie $0,5 \times 10^9 - 0,75 \times 10^9$ /litr), anemia 3 lub 4 stopnia, biegunka o 2 stopniu zaawansowania, wymioty o 4 stopniu zaawansowania lub wymioty 3 stopnia nie poddające się działaniu standardowych leków przeciwwymiotnych, zmęczenie w 3-4 stopniu zaawansowania, hiperbilirubinemia w 3-4 stopniu zaawansowania lub aktywność aminotransferazy asparaginowej lub alaninowej $>5x$ górnej granicy normy. Pacjenci źle tolerujący panobinostat, placebo lub bortezomib musieli zakończyć leczenie, pozostali byli nadal obserwowani w celu oszacowania przeżywalności. Pacjenci nietolerujący deksametazonu mogli kontynuować terapię bez jego stosowania.

Odpowiedź na zastosowane leczenie na podstawie zmodyfikowanych kryteriów EBMT oceniana była przez badaczy w lokalnych centrach laboratoryjnych w czasie skriningu, w 1. dniu każdego cyklu w czasie trwania pierwszej fazy leczenia, w 1. oraz 22. dniu każdego cyklu w czasie drugiej fazy leczenia, w trakcie wizyty kończącej terapię, a następnie co 6 tygodni aż do czasu wystąpienia progresji lub nawrotu choroby. Rozpoznanie odpowiedzi na leczenie wymagało potwierdzenia po upływie 6 tygodni. Ocena stopnia odpowiedzi na leczenie dokonywana była także przez niezależny komitet badaczy. Po zakończeniu leczenia pacjenci poddawani byli obserwacji co 3 miesiące w celu oszacowania przeżywalności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*; PFS) definiowany jako czas od randomizacji do udokumentowanej progresji choroby, nawrotu choroby po wystąpieniu całkowitej odpowiedzi na leczenie lub zgonu (cokolwiek wystąpi wcześniej). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*; OS) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Do innych punktów końcowych ocenianych w badaniu należały: odsetek pacjentów, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*; ORR) [całkowita odpowiedź lub lepsza], prawie całkowita odpowiedź (ang. *near complete response*), całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*) lub minimalna odpowiedź na leczenie; czas trwania odpowiedzi na leczenie definiowany jako czas od pierwszego rozpoznania częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie; czas do wystąpienia częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie; czas do wystąpienia progresji definiowany jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub jej nawrotu.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



W badaniu analizowano także profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Charakter i nasilenie działań niepożądanych oceniano za pomocą kryteriów *Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 3.0*.

Analizy czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i innych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności klinicznej dokonywano w populacji obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ang. *full-analysis set*). Analizę profilu bezpieczeństwa zastosowanej interwencji przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę jakiegokolwiek leku ze schematu terapii stosowanego w badaniu (ang. *safety set*).

5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO BORTEZOMIBU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM I PLACEBO W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO

Populacja pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący [3], [4], [17]

Wycofanie z badania

Zaplanowanego leczenia nie otrzymało po jednym pacjencie w każdej z grup. W momencie zakończenia zbierania danych, 27,4% pacjentów z grupy badanej otrzymującej panobinostat oraz 10,8% pacjentów z grupy kontrolnej przedwcześnie zakończyło leczenie. Z powodu progresji choroby, z dalszego udziału w badaniu zrezygnował większy odsetek chorych z grupy kontrolnej otrzymującej placebo niż z grupy badanej, w której stosowano panobinostat (odpowiednio: 59,5% vs 26,0%). Z kolei, działania niepożądane były przyczyną przedwczesnego zakończenia terapii u 28,8% chorych stosujących panobinostat oraz 12,2% pacjentów z grupy kontrolnej [17].

Tabela 2. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; wycofanie z badania; dane z referencji [17].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=73	Grupa kontrolna placebo N=74	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych	21 (28,8%)	9 (12,2%)	2,37 [1,19; 4,80]	<0,05	7 [4; 28]
Wycofanie z badania z powodu progresji choroby	19 (26,0%)	44 (59,5%)	0,44 [0,28; 0,66]	<0,05	3 [3; 6]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem** wycofania z badania z powodu progresji choroby (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się uniknięciem wycofania z badania z powodu progresji choroby u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem** wycofania z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych (parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo siedmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wycofania z badania z

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



powodu działań niepożądanych u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Modyfikacja dawkowania w trakcie leczenia

Odsetek pacjentów w grupie badanej, u których konieczna była ≥ 1 zmiana dawkowania stosowanych leków w trakcie terapii wynosił: 57% (panobinostat), 61% (bortezomib) oraz 32% (deksametazon). W grupie kontrolnej, odsetki te wynosiły: 30% (panobinostat), 40% (bortezomib) oraz 15% (deksametazon). Modyfikacje dawkowania były spowodowane głównie występowaniem działań niepożądanych. Ponadto, pacjenci z grupy badanej otrzymywali niższe dawki (mediany) wszystkich trzech leków ze schematu terapeutycznego niż pacjenci z grupy kontrolnej [4].

Czas przeżycia wolny od progresji

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu *time to event*) panobinostatu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji – PFS; miesiące, mediana [95%CI]; dane z referencji [3], [4], [17].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=73	Grupa kontrolna placebo N=74	HR [95% CI]**	Wartość p
Czas przeżycia wolny od progresji	12,5 [7,3; 14,0]	4,7 [3,7; 6,1]	0,47 [0,32; 0,72]	<0,05

**Dane przedstawione w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.**

Wpływ panobinostatu na czas przeżycia wolny od progresji był większy w analizowanej subpopulacji pacjentów niż w populacji ogólnej; mediana parametru PFS w grupie badanej uległa zwiększeniu o 7,8 miesięcy, co odpowiada 53% redukcji ryzyka progresji choroby względem grupy kontrolnej, w której podawano placebo [17].

Co istotne, wydłużenie parametru PFS w badanej subpopulacji (chorzy, którzy stosowali wcześniej ≥ 2 schematy zawierające bortezomib i lek immunomodulujący) było większe niż w subpopulacji pacjentów, którzy stosowali wcześniej tylko lek immunomodulujący, jak i w podgrupie chorych leczonych uprzednio bortezomibem i lekiem immunomodulującym [4].

5.1. Analiza skuteczności klinicznej panobinostatu (produkt leczniczy Farydak®) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo w leczeniu nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego



Czas przeżycia całkowitego

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) panobinostatu względem placebo; czas przeżycia całkowitego – OS; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [3], [17].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=73	Grupa kontrolna placebo N=74	HR [95% CI]**	Wartość p
Czas przeżycia całkowitego	25,5 [19,6; 34,3]^	19,5 [14,1; 32,5]^	0,76 [0,48; 1,21]	>0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej [17]. ^Dane przedstawione w publikacji referencyjnej [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie** mediany czasu przeżycia całkowitego w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.

Odpowiedź na leczenie

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; odpowiedź na leczenie; liczba (odsetek) pacjentów; dane z referencji [4], [17].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=73	Grupa kontrolna placebo N=74	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95%CI]*
Ogólna odpowiedź na leczenie	43 (58,9%**)	29 (39,2%**)	1,50 [1,07; 2,14]	0,01703^	6 [3; 29]
Całkowita lub prawie całkowita odpowiedź na leczenie	16 (21,9%**)	6 (8,1%**)	2,70 [1,16; 6,41]	0,02296^	8 [4; 43]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej. **Dane przedstawione w publikacji referencyjnej [17]. ^Dane przedstawione w publikacji referencyjnej [4].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo sześciu pacjentom wiąże się uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie (parametr NNT wyniósł 8, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo ośmiu pacjentom wiąże się uzyskaniem całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Zwiększenie odsetka całkowitych/prawie całkowitych odpowiedzi na leczenie mogło wpłynąć na poprawę parametrów PFS oraz OS; np. analiza czasu przeżycia całkowitego dla populacji ogólnej, jak i dla subpopulacji chorych, którzy otrzymywali wcześniej bortezomib oraz lek immunomodulujący, wskazała na 55% redukcję ryzyka zgonu w przypadku pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą/prawie całkowitą odpowiedź na leczenie względem chorych z częściową odpowiedzią na leczenie; w analizowanej subpopulacji chorych redukcja ryzyka wzrosła do 79% [17].

Czas od wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) panobinostatu względem placebo; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [4], [17].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=73	Grupa kontrolna placebo N=74	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	1,54 [1,41; 2,56]	ne [2,10; ne]	-	-

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. ne – ang. *not evaluable*; nie do oszacowania.

Ze względu na brak danych z zakresu mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie u pacjentów w grupie kontrolnej, oszacowanie hazardu względnego było niemożliwe.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Tabela 7. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; czas trwania odpowiedzi na leczenie; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [4], [17].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=73	Grupa kontrolna placebo N=74	HR [95% CI]	Wartość p**
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	11,99 [9,69; 13,37]	6,97 [4,86; 13,40]	brak danych	<0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem** czasu trwania odpowiedzi na zastosowane leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.

5.1. Analiza skuteczności klinicznej panobinostatu (produkt leczniczy Farydak®) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo w leczeniu nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego



Czas do wystąpienia progresji

Tabela 8. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; czas do progresji – TTP; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [17].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=73	Grupa kontrolna placebo N=74	HR [95% CI]	Wartość p**
Czas do wystąpienia progresji	12,68 [8,34; 14,19]	4,99 [3,75; 6,80]	brak danych	<0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem** czasu do wystąpienia progresji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.

Zgony raportowane w całym okresie obserwacji

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; zgony z jakichkolwiek przyczyn raportowane w całym okresie obserwacji; dane z referencji [3].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=73	Grupa kontrolna placebo N=74	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Zgon z jakichkolwiek przyczyn	50 (68,5%)	51 (68,9%)	0,99 [0,79; 1,24]	>0,05	-

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- brakiem **istotnych statystycznie ($> 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.

Okres czasu wolny od leczenia

Parametr TFI (ang. *treatment-free interval*) był oszacowany dzięki podzieleniu czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) na czas trwania leczenia oraz okres czasu wolny od leczenia.

Średni czas leczenia wynosił 6,42 miesiące w grupie badanej oraz 4,85 miesiące w grupie kontrolnej. Mediana czasu leczenia wynosiła odpowiednio: 4,5 miesiące oraz 4,7 miesiące, Co istotne, przy porównywalnej medianie czasu trwania leczenia w obu grupach (4,5 vs 4,7 miesiące), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 12,5 miesiące wśród pacjentów z grupy badanej oraz 4,7 miesiące w grupie kontrolnej.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 10. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; czas wolny od leczenia – TFI; miesiące [średni czas przeżycia wolny od progresji – średni czas leczenia]; dane z referencji [4].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=73	Grupa kontrolna placebo N=74	HR [95% CI]	Wartość p**
Czas wolny od leczenia	4,68	1,92	brak danych	<0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie (p<0,05) wydłużeniem** czasu wolnego od leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy [4].

Wydłużenie czasu wolnego od leczenia (TFI) a więc pozostawania chorych w stanie remisji lub stabilnej choroby wiąże się z korzystnym efektem pozwalającym na szybsze ustąpienie objawów związanych z chorobą, jak i działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią u pacjentów ze szpiczakiem mnogim [4].

Ogólna populacja pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim [1], [3], [17]

Wycofanie z badania

Do najczęstszych przyczyn przedwczesnego zakończenia leczenia przez pacjentów były: działania niepożądane (130 [34%] vs 66 [17%] chorych, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej), a także progresja choroby (82 [21%] vs 153 [40%] chorych, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej).

Tabela 11. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; wycofanie z badania; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=387	Grupa kontrolna placebo N=381	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych	130 (33,6%*)	66 (17,3%*)	1,94 [1,50; 2,52]	<0,05	7 [5; 10]
Wycofanie z badania z powodu progresji choroby	82 (21,2%*)	153 (40,2%*)	0,51 [0,40; 0,63]	<0,05	5 [4; 8]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wycofania z badania z powodu progresji choroby (parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo pięciu pacjentom wiąże się uniknięciem wycofania z badania z powodu progresji choroby jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wycofania z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych (parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo siedmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wycofania z badania z powodu działań niepożądanych jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Czas przeżycia wolny od progresji

W odniesieniu do oceny czasu przeżycia bez progresji, mediana czasu obserwacji wynosiła 6,47 miesięcy (IQR: 1,81 – 13,47) w grupie pacjentów stosujących panobinostat oraz 5,59 miesięcy (IQR: 2,14 – 11,30) w grupie kontrolnej przyjmującej placebo.

Tabela 12. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu *time to event*) panobinostatu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji - PFS; miesiące, mediana [95%CI]; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=387	Grupa kontrolna placebo N=381	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas przeżycia wolny od progresji	11,99 [10,33; 12,94]	8,08 [7,56; 9,23]	0,63 [0,52; 0,76]	<0,0001

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji** w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.

Dwuletnie przeżycie wolne od progresji oszacowano u 20,6% (95% CI: 15,4; 26,4) pacjentów z grupy badanej przyjmujących panobinostat oraz 8,4% (95% CI: 5,1; 12,7) pacjentów z grupy kontrolnej. Ponieważ liczba pacjentów nadal znajdujących się w grupie ryzyka dla oceny 2-letniego PFS była niska (26 chorych z grupy badanej oraz 12 pacjentów w grupie kontrolnej), dane te powinny być ostrożnie interpretowane.

Niezależna ocena czasu przeżycia wolnego od progresji była zgodna z pierwotnym oszacowaniem badaczy.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 13. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu *time to event*) panobinostatu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji - PFS; miesiące, mediana [95%CI]; analiza przeprowadzona przez niezależny komitet badaczy; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=387	Grupa kontrolna placebo N=381	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas przeżycia wolny od progresji	9,95 [8,31; 11,30]	7,66 [6,93; 8,54]	0,69 [0,58; 0,83]	<0,0001

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Analiza przeprowadzona przez niezależny komitet badaczy wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.**

Korzystny wpływ panobinostatu na czas przeżycia wolny od progresji był widoczny we wszystkich czterech kategoriach, na których oparta została stratyfikacja pacjentów (jedna lub dwie/trzy wcześniejsze linie leczenia; wcześniejsza terapia bortezomibem lub jej brak). Istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji w wyniku zastosowania panobinostatu widoczne było także w większości wyodrębnionych podgrup pacjentów, m.in. u pacjentów: z nawrotowym i/lub lekoopornym szpiczakiem mnogim, znajdujących się w II-III stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji ISS, w wieku ≥ 65 roku życia, a także u chorych stosujących uprzednio bortezomib [1]. Np. u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię opartą na leku immunomodulującym, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,4 miesiące w grupie kontrolnej oraz 12,3 metry w grupie chorych stosujących panobinostat, co koresponduje z 66% wzrostem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji oraz 45% redukcją ryzyka progresji choroby [17] (por. poniższa tabela).

Tabela 14. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) panobinostatu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji - PFS; miesiące, mediana [95%CI]; analiza w podgrupach; dane z referencji [1].

Punkt końcowy		HR [95% CI]**
<u>Przeżycie wolne od progresji: PFS</u>		
Populacja ogólna (n=768)		0,63 [0,52; 0,76]
Rasa	kaukaska (n=499)	0,69 [0,55; 0,86]
	azjatycka (n=232)	0,54 [0,38; 0,78]
	inna (n=37)	0,77 [0,27; 2,19]
Płeć	męska (n=407)	0,54 [0,41; 0,70]
	żeńska (n=361)	0,76 [0,57; 1,00]
Wiek	<65 lat (n=445)	0,59 [0,46; 0,76]
	≥ 65 lat (n=323)	0,72 [0,53; 0,96]

Punkt końcowy		HR [95% CI]**
Przeżycie wolne od progresji: PFS		
Stadium kliniczne MM według klasyfikacji ISS	stadium I (n=308)	0,62 [0,46; 0,85]
	stadium II i III (n=359)	0,61 [0,47; 0,80]
Niewydolność nerek	nie (n=249)	0,62 [0,44; 0,87]
	tak (n=514)	0,65 [0,52; 0,82]
Liczba wcześniejszych linii leczenia MM	jedna (n=352)	0,66 [0,50; 0,86]
	dwie lub trzy (n=416)	0,64 [0,50; 0,83]
Wcześniejsze stosowanie bortezomibu	nie (n=432)	0,68 [0,53; 0,87]
	tak (n=336)	0,58 [0,44; 0,77]
Wcześniejszy przeszczep komórek komórek szpiku	nie (n=329)	0,64 [0,48; 0,85]
	tak (n=439)	0,64 [0,50; 0,81]
Wcześniejsze stosowanie leków immunomodulujących	nie (n=283)	0,78 [0,57; 1,08]
	tak (n=485)	0,54 [0,43; 0,68]
Wcześniejsze stosowanie leków immunomodulujących i bortezomibu	nie (n=570)	0,68 [0,55; 0,85]
	tak (n=198)	0,53 [0,37; 0,76]
Geograficzny rejon zamieszkania	Ameryka (n=122)	0,75 [0,47; 1,20]
	Europa (n=378)	0,68 [0,52; 0,89]
	Zachodni Pacyfik (n=195)	0,49 [0,33; 0,73]
	regiony połączone^ (n=73)	1,02 [0,51; 2,03]
Charakterystyka MM	nawrotowy lub lekooporny (n=275)	0,54 [0,39; 0,75]
	nawrotowy (n=482)	0,70 [0,56; 0,89]
Cytogenetyczna grupa ryzyka	normalna (n=167)	0,88 [0,60; 1,29]
	zła (n=37)	0,47 [0,18; 1,25]

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. PFS - ang. *progression-free survival*; czas przeżycia wolny od progresji. MM – ang. *Multiple Myeloma*; szpiczak mnogi. ^Afryka, wschodni region śródziemnomorski, Azja południowo-wschodnia.

Analiza przeprowadzona w oparciu o wieloczynnikowy model Coxa potwierdziła wyniki pierwotnej analizy wskazującej, że zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem oraz deksametazonem istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji w porównaniu z podawaniem bortezomibu, deksametazonu i placebo (HR=0,58; 95%CI: 0,48; 0,71; p<0,0001). Wyniki wszystkich innych analiz wrażliwości również potwierdziły istotną statystycznie różnicę między porównywanymi grupami na korzyść schematu terapii zawierającego panobinostat [1].

Czas przeżycia całkowitego

W granicznym dniu zbierania danych w badaniu PANORAMA-1 raportowano 286 zgonów, w tym 134 (35%) w grupie badanej oraz 152 (40%) w grupie kontrolnej. W chwili publikacji badania (2014 rok) ostateczna liczba zdarzeń w analizie czasu przeżycia całkowitego nie została jeszcze osiągnięta. Jak podkreślono, ostateczna analiza zostanie przeprowadzona po odnotowaniu 415 zgonów [1].

Najnowsze dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym [3] (z grudnia 2015 roku) wskazują, że

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



w lipcu 2015 roku liczba zdarzeń osiągnęła wartość wymaganą do końcowej analizy czasu przeżycia całkowitego.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) panobinostatu względem placebo; czas przeżycia całkowitego – OS; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [3].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=387	Grupa kontrolna placebo N=381	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas przeżycia całkowitego	40,3 [35,0; 44,8]	35,8 [29,0; 40,6]	0,94 [0,78; 1,14]	0,5435

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie czasu przeżycia całkowitego w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.

Odpowiedź na leczenie

Ponad 50% pacjentów w obu grupach uzyskało częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*; ORR) [17].

Tabela 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; ogólna odpowiedź na leczenie - ORR; liczba (odsetek) pacjentów; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=387	Grupa kontrolna placebo N=381	RB [95% CI]*	Wartość p**	NNT/NNH [95%CI]*
Ogólna odpowiedź na leczenie (częściowa lub lepsza)	235 (60,7%*)	208 (54,6%*)	1,11 [0,98; 1,26]	0,09^	-
Całkowita lub prawie całkowita odpowiedź na leczenie	107 (27,6%*)	60 (16,7%*)	1,75 [1,33; 2,33]	0,00006^	9 [6; 17]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej. **Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. ^w oparciu o analizę *post-hoc*.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania całkowitej lub prawie odpowiedzi na leczenie tj. częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie (parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo dziewięciu pacjentom wiąże się uzyskaniem całkowitej lub prawie odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),

- **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie prawdopodobieństwa** uzyskania ogólnej (tj. częściowej lub lepszej) odpowiedzi na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub prawie całkowitą odpowiedź na leczenie był w przybliżeniu dwukrotnie wyższy wśród pacjentów stosujących panobinostat niż w grupie kontrolnej, w której podawano placebo. U pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej prawie całkowitą odpowiedź na leczenie, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 19,38 miesięcy (95%CI: 15,90; 26,61) w grupie pacjentów stosujących panobinostat oraz 15,21 miesięcy (95%CI: 14,09; 19,58) wśród pacjentów przyjmujących placebo, co wskazuje, że zastosowanie panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wiąże się z 44% redukcją ryzyka progresji choroby w porównaniu do grupy pacjentów stosujących bortezomib, deksametazon i placebo (HR=0,56; 95%CI: 0,37; 0,86) [1], [17].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostat względem placebo; najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie; liczba (odsetek) pacjentów; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=387	Grupa kontrolna placebo N=381	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95%CI]*
Całkowita odpowiedź na leczenie	42 (11%)	22 (6%)	1,88 [1,15; 3,08]	<0,05	20 [11; 84]
Prawie całkowita odpowiedź na leczenie	65 (17%)	38 (10%)	1,68 [1,16; 2,45]	<0,05	15 [9; 50]
Częściowa odpowiedź na leczenie	128 (33%)	148 (39%)	0,85 [0,70; 1,03]	>0,05	-
Minimalna odpowiedź na leczenie	23 (6%)	42 (11%)	0,54 [0,33; 0,87]	<0,05	20 [11; 86]
Brak zmian	65 (17%)	74 (19%)	0,86 [0,64; 1,17]	>0,05	-
Choroba progresywna	21 (5%)	32 (8%)	0,65 [0,38; 1,09]	>0,05	-
Brak danych	43 (11%)	25 (7%)	-	-	-

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostat w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (parametr NNT wyniósł 20, co oznacza, że podawanie panobinostat zamiast placebo dwudziestu pacjentom wiąże się uzyskaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie (parametr NNT wyniósł 15, co oznacza, że podawanie panobinostat zamiast placebo piętnastu pacjentom wiąże się uzyskaniem prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** uzyskania minimalnej odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym około 29 miesięcy,
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie** prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, ryzyka braku zmian odnośnie stopnia odpowiedzi na leczenie, a także w zakresie ryzyka choroby progresywnej, w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Tabela 18. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) panobinostatu względem placebo; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=387	Grupa kontrolna placebo N=381	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie [^]	1,51 [1,41; 1,64]	2,00 [1,61; 2,79]	brak danych	>0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. [^]odpowiedź częściowa lub lepsza.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie** mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (częściowej lub lepszej) w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Tabela 19. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) panobinostatu względem placebo; czas trwania odpowiedzi na leczenie; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=387	Grupa kontrolna placebo N=381	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas trwania odpowiedzi na leczenie [^]	13,14 [11,76; 14,92]	10,87 [9,23; 1,76]	brak danych	<0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. [^]odpowiedź częściowa lub lepsza.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem** czasu trwania odpowiedzi na leczenie (>częściowa odpowiedź) w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.

5.1. Analiza skuteczności klinicznej panobinostatu (produkt leczniczy Farydak®) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo w leczeniu nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego



Czas do wystąpienia pierwszej progresji, nawrotu lub zgonu z powodu szpiczaka mnogiego

Tabela 20. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) panobinostatu względem placebo; czas do wystąpienia pierwszej progresji, nawrotu lub zgonu z powodu szpiczaka mnogiego; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=387	Grupa kontrolna placebo N=381	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas do pierwszej progresji, nawrotu lub zgonu z powodu MM	12,71 [11,30; 14,06]	8,54 [7,66; 9,72]	brak danych	<0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. MM – szpiczak mnogi.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p<0,05$) wydłużeniem** czasu do rozpoznania pierwszej progresji, nawrotu choroby lub zgonu z powodu szpiczaka mnogiego, w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy.

Jakość życia

W badaniu o akronimie PANORAMA-1, jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health-related Quality of Life; HRQoL*) oceniana była w trakcie trwania leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby lub rezygnacji z dalszego udziału w badaniu przez pacjenta. Częstość występowania i nasilenie neurotoksyczności związanej z leczeniem oceniane za pomocą kwestionariusza FACT/GOG-Ntx (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity*) były zbliżone w obu grupach, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy panobinostatem i placebo w zakresie objawów neuropatii obwodowej [17].

Zmiany punktacji w kwestionariuszu globalnej oceny stanu zdrowia (ang. *global health status*) EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30*) wskazały na początkowe obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem (do 18. tygodnia trwania badania tj. do końca 6 cyklu terapii), a następny wzrost parametru HRQoL względem wartości wyjściowych w drugiej części badania, w której bortezomib podawany był z mniejszą częstością. Podsumowując, można oczekiwać, że terapia panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wpływa na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim uwzględniając okres obserwacji począwszy od rozpoczęcia terapii panobinostatem do wystąpienia progresji. Obserwacje te odzwierciedlają także korzyści związane z wydłużeniem czasu wolnego od leczenia (ang. *treatment-free interval*) tj. czasem od zakończenia terapii panobinostatem do rozpoczęcia następnej terapii [17].

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Inne analizy

Na konferencji *American Society of Hematology*, która odbyła się w grudniu 2015 roku, przedstawiono abstrakt dotyczący analizy mającej na celu ocenę zależności czasu przeżycia wolnego od progresji od poziomu osiągniętej odpowiedzi na leczenie u pacjentów w badaniu PANORAMA-1, w tym u chorych, którzy stosowali wcześniej bortezomib i lek immunomodulujący [67].

Stopień odpowiedzi na leczenie określany był w oparciu o kryteria *International Myeloma Working Group* (IMWG), uwzględniające kategorię, całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. *stringent complete response*; sCR) oraz bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*; VGPR). Oceny dokonywano w 12., 18. oraz 24. tygodniu z zastosowaniem modelu regresji Coxa w celu określenia czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą (CR)/ prawie całkowitą odpowiedź (nCR) względem częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) zgodnie z kryteriami mEBMT (wykorzystane w badaniu) lub uzyskali kategorię, całkowitą odpowiedź (sCR)/ bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (VGPR) względem częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) według kryteriów IMWG. W subpopulacji pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej bortezomib i lek immunomodulujący, oceniano zależność parametru PFS od uzyskania całkowitej/ prawie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie według kryteriów mEBMT.

Wykazano, że w każdym punkcie czasowym mediana czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów otrzymujących panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem uległa wydłużeniu w przypadku chorych, którzy osiągnęli wysokiej jakości odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami mEBMT oraz IMWG. W ogólnej populacji pacjentów, częstość występowania wysokiej jakości odpowiedzi na leczenie, zarówno według kryteriów mEBMT (CR/nCR), jak i kryteriami IMWG (sCR/CR/VGPR), była istotnie statystycznie wyższa w przypadku zastosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu do grupy kontrolnej, w której podawano bortezomib, deksametazon i placebo. W subpopulacji pacjentów, poddanych uprzednio terapii bortezomibem i lekiem immunomodulującym, częstość uzyskiwania CR/nCR była również istotnie statystycznie wyższa w grupie badanej stosującej panobinostat (22,3%) niż w grupie kontrolnej (9,9%). Analiza czasu trwania odpowiedzi według kryteriów mEBMT wykazała, że spośród wszystkich pacjentów stosujących panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy u chorych, którzy osiągnęli całkowitą/ prawie całkowitą odpowiedź na leczenie w porównaniu do pacjentów z częściową odpowiedzią (18,4 vs 9.0 miesięcy) [67].

5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO BORTEZOMIBU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM I PLACEBO W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO

Ogólna populacja pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim [1], [17]

Analizę bezpieczeństwa stosowania panobinostatu przeprowadzono dla ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania o akronimie PANORAMA-1. Analiza profilu bezpieczeństwa panobinostatu obejmowała 381 pacjentów z grupy badanej otrzymujących panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz 377 chorych z grupy kontrolnej, w której podawano placebo z bortezomibem i deksametazonem.

Jakiegokolwiek działania niepożądane, które wystąpiły u >25% chorych

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowanych według podstawowej klasyfikacji układów i narządów, które raportowano u co najmniej 25% pacjentów w każdej z porównywanych grup, niezależnie od przyczyny, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; jakiegokolwiek działania niepożądane (niezależnie od nasilenia), które wystąpiły u >25% pacjentów, według podstawowej klasyfikacji układów i narządów; dane z referencji [1] (Appendix).

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=381	Grupa kontrolna placebo N=377	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Zaburzenia układu pokarmowego	334 (87,7%)	275 (72,9%)	1,20 [1,12; 1,30]	<0,05	7 [5; 11]
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	304 (79,8%)	215 (57,0%)	1,40 [1,27; 1,55]	<0,05	5 [4; 7]
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	288 (75,6%)	2:40 (63,7%)	1,19 [1,08; 1,31]	<0,05	9 [6; 19]
Zaburzenia układu nerwowego	276 (72,4%)	285 (75,6%)	0,96 [0,88; 1,04]	>0,05	-
Infekcje i infestycje	262 (68,8%)	252 (66,8%)	1,03 [0,93; 1,14]	>0,05	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	237 (62,2%)	176 (46,7%)	1,33 [1,17; 1,53]	<0,05	7 [5; 12]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	179 (47,0%)	161 (42,7%)	1,10 [0,94; 1,29]	>0,05	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	161 (42,3%)	177 (46,9%)	0,90 [0,77; 1,05]	>0,05	-
Zaburzenia naczyniowe	122 (32,0%)	92 (24,4%)	1,31 [1,04; 1,65]	<0,05	14 [8; 83]
Zaburzenia psychiatryczne	112 (29,4%)	95 (25,2%)	1,17 [0,92; 1,47]	>0,05	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	108 (28,3%)	92 (24,4%)	1,16 [0,92; 1,47]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia:
 - jakichkolwiek zaburzeń układu nerwowego,
 - infekcji lub infestacji,
 - zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia,
 - zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej,
 - zaburzeń psychiatrycznych,
 - zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia:
 - zaburzeń układu pokarmowego (parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo siedmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń układu pokarmowego u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - zaburzeń krwi i układu limfatycznego (parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo pięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń krwi i układu limfatycznego u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo dziewięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - zaburzeń metabolizmu i odżywiania (parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo siedmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń metabolizmu i odżywiania u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - zaburzeń naczyniowych (parametr NNH wyniósł 14, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo czternastu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia działania zaburzeń naczyniowych u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia, które wystąpiły u >25% chorych

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostat względem placebo; jakiegokolwiek działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia, które wystąpiły u >25% pacjentów, według podstawowej klasyfikacji układów i narządów; dane z referencji [1] (Appendix).

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=381	Grupa kontrolna placebo N=377	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Zaburzenia układu pokarmowego	140 (36,7%)	50 (13,3%)	2,77 [2,08; 3,71]	<0,05	5 [4; 6]
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	265 (69,6%)	156 (41,4%)	1,68 [1,47; 1,93]	<0,05	4 [3; 5]
Zaburzenia ogólnie i reakcje w miejscu podania	109 (28,6%)	62 (16,4%)	1,74 [1,32; 2,30]	<0,05	9 [6; 16]
Zaburzenia układu nerwowego	100 (26,2%)	78 (20,7%)	1,27 [0,98; 1,64]		-
Infekcje i infestycje	119 (31,2%)	90 (23,9%)	1,31 [1,04; 1,65]	<0,05	14 [8; 101]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	143 (37,5%)	95 (25,2%)	1,49 [1,20; 1,85]	<0,05	9 [6; 18]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	36 (9,4%)	25 (6,6%)	1,42 [0,88; 2,32]	>0,05	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	27 (7,1%)	25 (6,6%)	1,07 [0,64; 1,80]	>0,05	-
Zaburzenia naczyniowe	37 (9,7%)	17 (4,5%)	2,15 [1,25; 3,74]	<0,05	20 [12; 64]
Zaburzenia psychiatryczne	8 (2,1%)	5 (1,3%)	1,58 [0,55; 4,56]	>0,05	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	13 (3,4%)	3 (0,8%)	4,29 [1,32; 13,95]	<0,05	39 [20; 155]

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostat w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia:
 - zaburzeń układu nerwowego o 3-4 stopniu nasilenia,
 - zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia o 3-4 stopniu nasilenia,
 - zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej o 3-4 stopniu nasilenia,
 - zaburzeń psychiatrycznych o 3-4 stopniu nasilenia, w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia:
 - zaburzeń układu pokarmowego o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że podawanie panobinostat zamiast placebo pięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń w obrębie układu pokarmowego o 3-4 stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - zaburzeń krwi i układu limfatycznego o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 4, co oznacza, że podawanie panobinostat zamiast placebo czterem pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń krwi i układu limfatycznego o 3-4 stopniu nasilenia u jednego

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



- chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
- zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo dziewięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - infekcji i infestynacji o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 14, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo czternastu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania o 3-4 stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - zaburzeń metabolizmu i odżywiania o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo dziewięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń metabolizmu i odżywiania o 3-4 stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - zaburzeń naczyniowych o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 20, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo dwudziestu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia działania zaburzeń naczyniowych o 3-4 stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).
 - zaburzeń skóry i tkanki podskórnej o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 39, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo trzydziestu dziewięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia działania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej o 3-4 stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Jakiegokolwiek działania niepożądane, niezależnie od nasilenia

Do najczęściej raportowanych, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, niehematologicznych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia należały: biegunka, neuropatia obwodowa oraz astenia/ zmęczenie.

5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa panobinostat (produkt leczniczy Farydak®) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo w leczeniu nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego



Tabela 23. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostat względem placebo; jakiegokolwiek, niehematologiczne działania niepożądane (niezależnie od nasilenia); dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=381	Grupa kontrolna placebo N=377	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Biegunka	260 (68%)	157 (42%)	1,64 [1,43; 1,89]	<0,05	4 [4; 6]
Neuropatia obwodowa	231 (61%)	253 (67%)	0,90 [0,81; 1,00]	>0,05	-
Astenia lub zmęczenie	217 (57%)	153 (41%)	1,40 [1,21; 1,63]	<0,05	7 [5; 11]
Nudności	138 (36%)	78 (21%)	1,75 [1,38; 2,22]	<0,05	7 [5; 11]
Obrzęki obwodowe	109 (29%)	72 (19%)	1,50 [1,16; 1,95]	<0,05	11 [7; 29]
Zmniejszenie apetytu	107 (28%)	47 (12%)	2,25 [1,65; 3,08]	<0,05	7 [5; 11]
Zaparcie	102 (27%)	123 (33%)	0,82 [0,66; 1,02]	>0,05	-
Gorączka	99 (26%)	56 (15%)	1,75 [1,31; 2,35]	<0,05	9 [6; 19]
Wymioty	98 (26%)	49 (13%)	1,98 [1,45; 2,70]	<0,05	8 [6; 14]
Kaszel	81 (21%)	70 (19%)	1,14 [0,86; 1,52]	>0,05	-
Bezsenna	73 (19%)	61 (16%)	1,18 [0,87; 1,61]	>0,05	-
Zawroty głowy	71 (19%)	62 (16%)	1,13 [0,83; 1,54]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	68 (18%)	55 (15%)	1,22 [0,88; 1,69]	>0,05	-
Zapalenie płuc	65 (17%)	48 (13%)	1,34 [0,95; 1,89]	>0,05	-
Duszność	56 (15%)	44 (12%)	1,26 [0,87; 1,82]	>0,05	-
Hipotensja	53 (14%)	35 (9%)	1,50 [1,00; 2,24]	<0,05	22 [11; 1565]
Ból głowy	52 (14%)	40 (11%)	1,29 [0,88; 1,89]	>0,05	-
Ból brzucha	51 (13%)	40 (11%)	1,26 [0,86; 1,86]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	49 (13%)	47 (12%)	1,03 [0,71; 1,50]	>0,05	-
Ból pleców	48 (13%)	47 (12%)	1,01 [0,69; 1,47]	>0,05	-
Niestrawność	47 (12%)	43 (11%)	1,08 [0,73; 1,59]	>0,05	-
Ból w nadbrzuszu	44 (12%)	36 (10%)	1,21 [0,80; 1,83]	>0,05	-
Utrata wagi	44 (12%)	17 (5%)	2,56 [1,50; 4,38]	<0,05	15 [10; 31]
Ból kończyn	40 (10%)	54 (14%)	0,73 [0,50; 1,07]	>0,05	-
Półpasiec	18 (5%)	40 (11%)	0,44 [0,26; 0,76]	<0,05	17 [11; 47]

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostat w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia półpaśca (parametr NNT wyniósł 17, co oznacza, że podawanie panobinostat zamiast placebo siedemnastu pacjentom wiąże się z uniknięciem wystąpienia półpaśca u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia: neuropatii obwodowej, zaparcia, kaszlu, bezsenności, zawrotów głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, duszności, bólu głowy, bólu brzucha, zapalenia jamy nosowo-gardłowej, bólu pleców, niestrawności, bólu w nadbrzuszu, a także bólu kończyn o jakimkolwiek nasileniu, w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy,

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia:
 - biegunki (parametr NNH wyniósł 4, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo czterem pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - astenii lub zmęczenia (parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo siedmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia astenii lub zmęczenia o jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - nudności (parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo siedmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności o jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - obrzęków obwodowych (parametr NNH wyniósł 11, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo jedenastu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęków obwodowych o jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - zmniejszenie apetytu (parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo siedmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem zmniejszenia apetytu u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - gorączki (parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo dziewięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia gorączki o jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - wymiotów (parametr NNH wyniósł 8, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo ośmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów o jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - hipotensji (parametr NNH wyniósł 22, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo dwudziestu dwóm pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipotensji u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - utraty wagi (parametr NNH wyniósł 15, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo piętnastu pacjentom wiąże się z ryzykiem utraty masy ciała u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Działania niepożądane obserwowane w badaniu PANORAMA-1 były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa bortezomibu i panobinostatu. Biegunka kontrolowana była za pomocą leków przeciwbiegunkowych, a także modyfikacji dawkowania lub/i tymczasowego zaprzestania terapii; tylko 4,5% pacjentów z grupy badanej oraz 1,6% chorych z grupy kontrolnej zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia. Z powodu astenii lub zmęczenia o

jakimkolwiek nasileniu z dalszego leczenia zrezygnowało 6% pacjentów otrzymujących panobinostat oraz 3% chorych z grupy kontrolnej, w której podawano placebo [17].

Odsetek chorych, u których rozpoznano obwodową neuropatię o jakimkolwiek stopniu nasilenia, jak i nasileniu 3-4 stopnia był zbliżony w grupie chorych otrzymujących panobinostat, jak i w grupie kontrolnej, w której podawano placebo (odpowiednio: 60,6% vs 67,1% oraz 17,6% vs 14,6%). Wystąpienie obwodowej neutropenii o 3-4 stopniu nasilenia stanowiło przyczynę wycofania z badania 8 pacjentów (2,1%) z grupy badanej oraz 3 pacjentów (0,8%) z grupy kontrolnej. Z powodu wystąpienia neuropatii o jakimkolwiek stopniu nasilenia z dalszego udziału w badaniu wycofanych zostało 14 (3,7%) oraz 7 (1,9%) pacjentów, odpowiednio z grupy badanej oraz kontrolnej [17].

Hematologiczne działania niepożądane, niezależnie od nasilenia

Tabela 24. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; zaburzenia hematologiczne (niezależnie od nasilenia); dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat	Grupa kontrolna placebo	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Zaburzenia liczby płytek krwi	371/380 (98%)	314/376 (84%)	1,17 [1,12; 1,23]	<0,05	8 [6; 10]
Zaburzenia całkowitej liczby limfocytów	314/380 (83%)	278/377 (74%)	1,12 [1,04; 1,21]	<0,05	12 [7; 34]
Zaburzenia liczby białych krwinek	308/380 (81%)	180/377 (48%)	1,70 [1,52; 1,91]	<0,05	4 [3; 4]
Zaburzenia całkowitej liczby neutrofilów	285/380 (75%)	134/377 (36%)	2,11 [1,83; 2,45]	<0,05	3 [3; 4]
Zaburzenia stężenia hemoglobiny	235/379 (62%)	197/377 (52%)	1,19 [1,05; 1,35]	<0,05	11 [6; 38]

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem** wystąpienia:
 - trombocytopenii (parametr NNH wyniósł 8, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo ośmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia trombocytopenii u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - limfocytopenii (parametr NNH wyniósł 12, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo dwunastu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia limfocytopenii u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - leukopenii (parametr NNH wyniósł 4, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo czterem pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia leukopenii u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



- o neutropenii (parametr NNH wyniósł 3, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia neutropenii u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
- o anemii (parametr NNH wyniósł 11, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo jedenastu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Do najczęściej raportowanych, hematologicznych działań niepożądanych – nowo występujących lub ulegających pogorszeniu, należała trombocytopenia. Trombocytopenia o jakimkolwiek stopniu nasilenia wystąpiła u 98% oraz 84% pacjentów, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej. Odsetek chorych z trombocytopenią o nasileniu 3-4 stopnia wyniósł, odpowiednio: 67,4% oraz 31,4%. Niemniej, niewielki odsetek pacjentów zrezygnował z dalszego leczenia z powodu wystąpienia trombocytopenii o jakimkolwiek stopniu nasilenia lub o nasileniu 3-4 stopnia [17].

Analiza kinetyki płytek krwi w czasie leczenia wykazała, że mediana liczby płytek krwi na początku każdego z cykli (po tygodniu wolnym od terapii) powracała do poziomu odpowiadającemu stężeniu wyjściowemu, zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej [1].

Postępowanie u pacjentów z trombocytopenią o jakimkolwiek stopniu nasilenia obejmowało modyfikację dawek lub tymczasowe przerwanie terapii w przypadku 31,0% chorych z grupy badanej oraz 10,9% pacjentów z grupy kontrolnej. Takim samym postępowaniem objęto 30,2% pacjentów z grupy badanej oraz 9,0% pacjentów z grupy kontrolnej, u których stwierdzono trombocytopenię o nasileniu 3-4 stopnia. Trombocytopenię kontrolowano także za pomocą transfuzji płytek krwi, które przeprowadzano częściej w grupie badanej otrzymującej panobinostat (33,3%) niż w grupie kontrolnej, w której stosowano placebo (10,3%). Średni czas, przez jaki pacjenci poddawani byli transfuzji płytek krwi wyniósł 4,9 dni oraz 6,0 dni, odpowiednio w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej, a u niewielu chorych raportowano krwawienia o nasileniu 3-4 stopnia (4,2% oraz 2,4%, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej) [17].

W przybliżeniu, u jednej piątej pacjentów w obu grupach rozpoznano anemię o nasileniu 3-4 stopnia (17,7% oraz 19,1%, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej). Większy odsetek chorych z grupy badanej poddanych zostało transfuzji masy czerwonych krwinek niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: 31,5% vs 21,8%) [17].

5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa panobinostat (produkt leczniczy Farydak®) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo w leczeniu nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego



Jakiegokolwiek działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia

Tabela 25. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostat względem placebo; działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=381	Grupa kontrolna placebo N=377	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Działania niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia	364 (96%)	310 (82%)	1,16 [1,11; 1,23]	<0,05	8 [6; 12]

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostat w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia (parametr NNH wyniósł 8, co oznacza, że podawanie panobinostat zamiast placebo ośmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Do najczęstszych, niehematologicznych działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia należały: biegunka oraz astenia lub zmęczenie, które występowały częściej w grupie chorych otrzymujących panobinostat niż w grupie kontrolnej. Zaburzenia hematologiczne o nasileniu 3-4 stopnia, w tym trombocytopenia, limfocytopenia oraz neutropenia, również występowały częściej w grupie badanej niż u pacjentów z grupy kontrolnej [17].

Ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostat względem placebo; ciężkie działania niepożądane; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=381	Grupa kontrolna placebo N=377	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Ciężkie działania niepożądane	228 (60%)	157 (42%)	1,44 [1,24; 1,66]	<0,05	6 [4; 9]

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostat w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p > 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych (parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że podawanie panobinostat zamiast placebo sześciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



niepożądanych u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych; dane z referencji [17].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=381	Grupa kontrolna placebo N=377	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych	138 (36%)	77 (20%)	1,77 [1,40; 2,56]	<0,05	7 [5; 11]
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem	90 (24%)	45 (12%)	1,98 [1,43; 2,75]	<0,05	9 [6; 16]
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia	97 (25%)	50 (13%)	1,92 [1,41; 2,62]	<0,05	9 [6; 16]

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p > 0,05$) większym ryzykiem** wycofania z badania z powodu:
 - jakichkolwiek działań niepożądanych (parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo siedmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wycofania z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - działań niepożądanych związanych z leczeniem (parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo dziewięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wycofania z badania z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - działań niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia (parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo dziewięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wycofania z badania z powodu działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Do najczęstszych działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia leczenia wśród pacjentów otrzymujących panobinostat należały: biegunka (4%), obwodowa neuropatia (4%), astenia lub zmęczenie (6%), trombocytopenia (2%) oraz zapalenie płuc (1%). W grupie kontrolnej, do działań niepożądanych, będących najczęstszą przyczyną rezygnacji z dalszego leczenia zaliczono: zmęczenie (3%), zapalenie płuc (2%), obwodową neuropatię (2%) oraz biegunkę (2%) [1].

Zgony raportowane w trakcie leczenia

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostat względem placebo; zgony raportowane w trakcie trwania badania/leczenia; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=381	Grupa kontrolna placebo N=377	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Zgon	30 (8%)	18 (5%)	1,65 [0,94; 2,89]	>0,05	-
Zgon związany z progresywną chorobą	4 (1%)	6 (2%)	0,66 [0,20; 2,16]	>0,05	-
Zgon z innych przyczyn	26 (7%)	12 (3%)	2,14 [1,11; 4,14]	<0,05	28 [15; 180]
Zgon prawdopodobnie związany ze stosowaniem badanego leku	11 (3%)	7 (2%)	1,55 [0,63; 3,85]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostat w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** zgonu z jakichkolwiek przyczyn, zgonu związanego z progresją choroby, a także zgonu określonego jako prawdopodobnie związany z zastosowaniem badanego preparatu, w okresie trwania badania/leczenia,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** zgonu z innych przyczyn (parametr NNH wyniósł 28, co oznacza, że podawanie panobinostat zamiast placebo dwudziestu ośmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem zgonu z innych przyczyn u jednego chorego w tej grupie w okresie trwania badania/leczenia).

W grupie badanej otrzymującej panobinostat, 11 przypadków zgonów zostało określonych przez badaczy jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem i zdarzeniami takimi jak: krwawienie/krwotok (n=2), infekcje (n=7), zawał mięśnia sercowego (n=1) oraz incydent mózgowo-naczyniowy (n=1). W grupie kontrolnej, w której stosowano placebo, 7 przypadków zgonów określonych zostało jako potencjalnie związane ze zdarzeniami w trakcie leczenia, takimi jak: infekcje (n=4), krwawienie/krwotok (n=1), zator tętnicy płucnej (n=1) oraz nagłe zatrzymanie akcji serca (n=1) [1].

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Populacja pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący [4], [17]

Niehematologiczne działania niepożądane, niezależnie od nasilenia

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; jakiegokolwiek, niehematologiczne działania niepożądane raportowane u $\geq 20\%$ pacjentów w każdej z grup (niezależnie od nasilenia); dane z referencji [4].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=72	Grupa kontrolna placebo N=73	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Biegunka	55 (76%)	34 (47%)	1,64 [1,26; 2,20]	<0,05	4 [3; 8]
Astenia lub zmęczenie	43 (60%)	36 (49%)	1,21 [0,90; 1,65]	>0,05	-
Neuropatia obwodowa	42 (58%)	39 (53%)	1,09 [0,82; 1,47]	>0,05	-
Nudności	27 (38%)	16 (22%)	1,71 [1,02; 2,90]	<0,05	7 [4; 150]
Obrzęki obwodowe	16 (22%)	11 (15%)	1,47 [0,75; 2,93]	>0,05	-
Wymioty	18 (25%)	7 (10%)	2,61 [1,20; 5,80]	<0,05	7 [4; 32]
Hipokalemia	18 (25%)	12 (16%)	1,52 [0,80; 2,91]	>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	16 (22%)	10 (14%)	1,62 [0,81; 3,31]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	21 (29%)	12 (16%)	1,77 [0,96; 3,33]	>0,05	-
Gorączka	10 (14%)	10 (14%)	1,01 [0,46; 2,24]	>0,05	-
Zaparcie	19 (26%)	20 (27%)	0,96 [0,56; 1,64]	>0,05	-
Kaszel	19 (26%)	15 (21%)	1,28 [0,72; 2,32]	>0,05	-
Ból brzucha	17 (24%)	8 (11%)	2,15 [1,02; 4,63]	<0,05	8 [4; 308]

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia: astenii lub zmęczenia, neuropatii obwodowej, obrzęków obwodowych, hipokalemii, zmniejszenia apetytu, infekcji górnych dróg oddechowych, gorączki, zaparcia, a także kaszlu o jakimkolwiek stopniu nasilenia, w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia:
 - biegunki (parametr NNH wyniósł 4, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo czterem pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - nudności (parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo siedmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności o jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),

- wymiotów (parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo siedmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów o jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
- bólu brzucha (parametr NNH wyniósł 8, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo ośmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia bólu brzucha o jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Hematologiczne działania niepożądane, niezależnie od nasilenia

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; zaburzenia hematologiczne (niezależnie od nasilenia); dane z referencji [4].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=72	Grupa kontrolna placebo N=73	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Trombocytopenia	70 (97%)	65 (90%)	1,09 [0,999; 1,22]	>0,05	-
Leukopenia	60 (83%)	40 (55%)	1,52 [1,22; 1,95]	<0,05	4 [3; 8]
Limfopenia	60 (83%)	56 (77%)	1,09 [0,92; 1,29]	>0,05	-
Neutropenia	60 (83%)	33 (45%)	1,84 [1,43; 2,47]	<0,05	3 [2; 5]
Anemia	42 (58%)	42 (58%)	1,01 [0,77; 1,34]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia: trombocytopenii, limfopenii, a także anemii o jakimkolwiek stopniu nasilenia, w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia:
 - leukopenii (parametr NNH wyniósł 4, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo czterem pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia leukopenii u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - neutropenii (parametr NNH wyniósł 3, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia neutropenii u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Niehematologiczne działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; niehematologiczne działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia raportowane u $\geq 20\%$ pacjentów w każdej z grup (niezależnie od nasilenia); dane z referencji [4].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=72	Grupa kontrolna placebo N=73	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Biegunka	24 (33%)	11 (15%)	2,21 [1,20; 4,18]	<0,05	6 [4; 23]
Astenia lub zmęczenie	19 (26%)	10 (14%)	1,93 [0,98; 3,84]	>0,05	-
Neuropatia obwodowa	12 (17%)	5 (7%)	2,43 [0,95; 6,37]	>0,05	-
Nudności	8 (11%)	1 (1%)	8,11 [1,37; 49,40]	<0,05	11 [6; 44]
Obrzęki obwodowe	2 (3%)	0 (0,0%)	7,60 [0,47;122,67]	>0,05	-
Wymioty	4 (6%)	2 (3%)	2,03 [0,45; 9,28]	>0,05	-
Hipokalemia	15 (21%)	5 (7%)	3,04 [1,22; 7,75]	<0,05	8 [4; 35]
Zmniejszenie apetytu	1 (1%)	0 (0,0%)	7,49 [0,15;377,63]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	4 (6%)	0 (0,0%)	7,82 [1,08; 56,68]	<0,05	19 [8; 413]
Gorączka	0 (0,0%)	3 (4%)	0,13 [0,01; 1,30]	>0,05	-
Zaparcie	2 (3%)	2 (3%)	1,01 [0,18; 5,63]	>0,05	-
Kaszel	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-
Ból brzucha	1 (1%)	2 (3%)	0,51 [0,07; 3,79]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia: astenii lub zmęczenia, neuropatii obwodowej, obrzęków obwodowych, wymiotów, zmniejszenia apetytu, gorączki, zaparcia, kaszlu, a także bólu brzucha o 3-4 stopniu nasilenia, w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia:
 - biegunki o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo sześciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki o 3-4 stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - nudności o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 11, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo jedenastu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności o 3-4 stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - hipokalemii o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 8, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo ośmiu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipokalemii

- o 3-4 stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
- o infekcji górnych dróg oddechowych o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 19, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo dziewiętnastu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych o 3-4 stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Hematologiczne działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; zaburzenia hematologiczne o 3. lub 4. stopniu nasilenia; dane z referencji [4].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=72	Grupa kontrolna placebo N=73	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Trombocytopenia	49 (68%)	32 (44%)	1,55 [1,16; 2,13]	<0,05	5 [3; 13]
Leukopenia	15 (21%)	8 (11%)	1,90 [0,88; 4,16]	>0,05	-
Limfopenia	35 (49%)	36 (49%)	0,99 [0,70; 1,38]	>0,05	-
Neutropenia	29 (40%)	12 (16%)	2,45 [1,39; 4,43]	<0,05	5 [3; 11]
Anemia	15 (21%)	15 (21%)	1,01 [0,54; 1,90]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia: leukopenii, limfopenii, a także anemii o 3-4 stopniu nasilenia w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia:
 - o trombocytopenii o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo pięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia trombocytopenii o 3-4 stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy),
 - o neutropenii o 3-4 stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że podawanie panobinostatu zamiast placebo pięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia neutropenii o 3-4 stopniu nasilenia u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy).

Częstość występowania większości działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu w subpopulacji pacjentów stosujących panobinostat była podobna do częstości obserwowanej w ogólnej populacji chorych, co sugeruje że profil bezpieczeństwa panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest spójny, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby i

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



liczby/rodzaju wcześniejszych terapii. Jedynym działaniem niepożądanym o 3. lub 4. stopniu nasilenia występującym częściej w podgrupie badanej w niż w ogólnej populacji chorych była biegunka. Częstość występowania trombocytopenii oraz infekcji (zapalenia płuc i sepsy) o 3. lub 4. stopniu nasilenia była wyższa w podgrupie pacjentów stosujących placebo, bortezomib i deksametazon niż w grupie kontrolnej obejmującej ogólną populację pacjentów [17].

Raportowane wyniki sugerują, że schemat chemioterapii oparty na panobinostacie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów z nawrotowym lub/i lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej 2 schematy terapii, w tym zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

Zgony raportowane w trakcie leczenia

W analizowanej subpopulacji pacjentów liczba zgonów z jakichkolwiek przyczyn w trakcie trwania leczenia lub w okresie do 28 dni od zakończenia leczenia była podobna w obu grupach [4], [17].

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; zgony raportowane w trakcie trwania leczenia (lub w czasie do 28 dni od zakończenia leczenia); dane z referencji [4].

Punkt końcowy	Grupa badana panobinostat N=72	Grupa kontrolna placebo N=73	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Zgon, łącznie	5 (6,9%)	5 (6,8%)	1,01 [0,33; 3,15]	>0,05	-
Zgon związany z progresywną chorobą	0 (0,0%)	2 (2,7%)	0,135 [0,01; 2,18]	>0,05	-
Zgon z innych przyczyn	5 (6,9%)	3 (4,1%)	1,69 [0,46; 6,23]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie panobinostatu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** zgonu związanego z progresją choroby, a także zgonu z innych przyczyn, w okresie trwania badania/leczenia.

W grupie badanej otrzymującej panobinostat, zgony z tzw. innych przyczyn spowodowane były: niedotlenieniem mięśnia sercowego (n=1), infekcją płuc (n=1), ostrą niewydolnością nerek (n=1), krwotokiem w obrębie płuc (n=1) oraz ogólnie złym stanem zdrowia (n=1). W grupie kontrolnej, przyczynami zgonów były: zatrzymanie akcji sercowo-oddechowej (n=1), martwicze zapalenie powięzi (n=1), a także neutropeniczna sepsa (n=1) [4].

5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PANOBINOSTATU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO BORTEZOMIBU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM I PLACEBO

Randomizowane, dwuetapowe badanie kliniczne III fazy o akronimie PANORAMA-1 jest największym opublikowanym dotychczas badaniem dotyczącym oceny efektów klinicznych panobinostatu u 768 pacjentów z nawrotowym lub/i lekoopornym szpiczakiem mnogim. Panobinostat stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem porównywano ze schematem opartym na bortezomibie, deksametazonie i placebo w populacji chorych, którzy otrzymywali wcześniej 1-3 linie leczenia.

Populacja pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej 2 schematy leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący

- subanaliza wyników z badania PANORAMA-1 wskazała na dużą skuteczność kliniczną terapii panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Farydak[®] (panobinostat) dopuszczonego do obrotu w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych,
- w subpopulacji chorych, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej 2 schematy terapii zawierające bortezomib i leki immunomodulujący obserwowano lepsze efekty kliniczne w wyniku dołączenia panobinostatu do bortezomibu i deksametazonu niż w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania PANORAMA-1,
- w porównaniu do terapii bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz placebo, zastosowanie panobinostatu z bortezomibem i deksametazonem wpłynęło na istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji o 7,8 miesiąca, co oznaczało 53% redukcję ryzyka wystąpienia progresji, a także wydłużyło medianę czasu przeżycia całkowitego o 6,0 miesiące tj. z 19,5 do 25,5 miesiąca w porównaniu do terapii bortezomibem z deksametazonem i placebo,
- zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu wolnego od leczenia (TFI). Jednocześnie należy podkreślić, że przy porównywalnej medianie czasu trwania leczenia w obu grupach (4,5 vs 4,7 miesiące), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 12,5 miesiące wśród pacjentów z grupy badanej oraz jedynie 4,7 miesiące w grupie kontrolnej,
- u pacjentów stosujących panobinostat w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem uzyskano istotny wzrost wskaźnika ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz odsetka całkowitych i prawie całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR/nCR) względem terapii zawierającej bortezomib, deksametazon i placebo; wskaźnik ORR wzrósł od 39% do 59%, a parametry CR/nCR – od 8% do

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



22%,

- dane z badania II fazy o akronimie PANORAMA-2, do którego włączono pacjentów wcześniej intensywnie leczonych, dostarczyły dalszych dowodów wskazujących na efektywność panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wśród chorych, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej 2 schematy leczenia zawierające bortezomib [4], [17].

Ogólna populacja pacjentów

- skuteczność kliniczna panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem została definitywnie potwierdzona wynikami badania PANORAMA-1, do którego włączono pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej 1-3 rzuty leczenia,
- zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji z 8,01 miesiący do 11,99 miesiący, co odpowiadało 37% redukcji ryzyka wystąpienia progresji w porównaniu do terapii bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem i placebo,
- korzystny wpływ trójlekowej terapii zawierającej panobinostat, bortezomib i deksametazon na czas przeżycia wolny od progresji widoczny był w każdej z predefiniowanych subpopulacji pacjentów, w tym wśród pacjentów stosujących wcześniej bortezomib, terapię opartą na lekach immunomodulujących lub terapię zawierającą bortezomib wraz z lekiem immunomodulującym,
- terapia panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem podwoiła wskaźnik całkowitych/ prawie całkowitych odpowiedzi na leczenie w porównaniu do bortezomibu z deksametazonem i placebo, co wiązało się ze wzrostem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji do 19,4 miesiący wśród pacjentów, którzy osiągnęli ten poziom odpowiedzi na leczenie (CR/nCR),
- zastosowanie panobinostatu z bortezomibem i deksametazonem wiązało się z poprawą objawów analizowanych w ramach ogólnej oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) raportowanej w czasie pierwszych 4 miesięcy terapii (po pierwotnym jej obniżeniu) [17].

Analiza profilu bezpieczeństwa

- terapia panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem była ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów, a przewidywalny profil bezpieczeństwa schematu pozwalał na kontrolowanie i opanowanie występujących działań niepożądanych poprzez modyfikację dawki lub chwilowe przerwanie/ przesunięcie terapii w czasie,
- w badaniu PANORAMA-1 niewielu pacjentów wymagało hospitalizacji lub całkowitej rezygnacji z leczenia panobinostatem z powodu działań niepożądanych, a częstość występowania działań niepożądanych, takich jak m.in. biegunka, trombocytopenia, anemia, nudności lub zmęczenie, była

znacznie niższa w cyklach od 9. do 12. tj. w czasie kiedy bortezomib oraz deksametazon podawano z mniejszą intensywnością niż w czasie pierwszych 8 cykli terapii,

- do najczęściej raportowanych działań niepożądanych o charakterze niehematologicznym o 3. lub 4. stopniu nasilenia i związanych z terapią opartą na panobinostacie należały: biegunka, astenia i zmęczenie, jednakże rzadko stanowiły one przyczynę hospitalizacji lub rezygnacji z dalszego leczenia,
- terapia panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie wiązała się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia obwodowej neuropatii o 3. lub 4. stopniu nasilenia w porównaniu do stosowania bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz placebo,
- do najczęściej raportowanych hematologicznych działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia i związanych z terapią opartą na panobinostacie należała: trombocytopenia, niemniej toksyczność ta nie kumulowała się i była odwracalna, a także rzadko prowadziła do stałego przerwania leczenia; neutropenia o nasileniu 3-4 stopnia raportowana była u około jednej trzeciej pacjentów otrzymujących trójlekową terapię z panobinostatem, jednakże gorączkę neutropeniczną rozpoznawano rzadko,
- **częstość występowania większości działań niepożądanych o jakimkolwiek nasileniu lub o nasileniu 3. lub 4. stopnia była porównywalna w subpopulacji pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej 2 schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, jak i w ogólnej populacji chorych włączonych do badania, co wskazuje że profil bezpieczeństwa panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Farydak[®] pozostaje zgodny z obserwacjami z ogólnej populacji chorych włączonych do badania PANORAMA-1 [17].**

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO TALIDOMIDU W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do talidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu.

Przeprowadzono ponowne przeszukiwanie medycznych baz danych w celu odnalezienia badań potencjalnie przydatnych do wykonania porównania pośredniego analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora, z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W tym przypadku także nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego efektów klinicznych ww. opcji terapeutycznych w analizowanej populacji pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Ze względu na brak adekwatnych badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników z odrębnych badań klinicznych dotyczących porównania interwencji wnioskowanej (schemat: panobinostat + bortezomib + deksametazon) oraz wybranego komparatora (schemat: talidomid + bortezomib + deksametazon). Postępowanie to jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, mówiącym o tym, że w przypadku braku badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie analizowanych opcji terapeutycznych należy przedstawić odrębne wyniki z odpowiednich badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic [35].

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne wybranego komparatora tj. talidomidu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu tj. u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

W związku z brakiem badań klinicznych typu *head-to-head*, jak i brakiem adekwatnych badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego, jak i zestawienia danych, oszacowanie

7. Analiza efektywności klinicznej panobinostatu (produkt leczniczy Farydak®) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu do lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego



efektów klinicznych stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem schematu zawierającego talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanej populacji docelowej jest aktualnie niemożliwe z powodu braku odpowiednich dowodów naukowych.

7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO LENALIDOMIDU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do lenalidomidu z deksametazonem w analizowanym wskazaniu klinicznym.

Od Zamawiającego otrzymano opracowanie (badanie) wtórne [18], w ramach którego przeprowadzono pośrednie porównanie skuteczności klinicznej panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu stosowanego z deksametazonem (dodatkowo odnaleziono abstrakt konferencyjny [19] dotyczący ww. porównania pośredniego). Wyniki dotyczące ww. porównania przedstawiono również w raporcie [17].

W niniejszym opracowaniu, z wykorzystaniem bezpośredniego porównania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (terapia referencyjna) względem bortezomibu z deksametazonem, w ramach metaanalizy sieciowej wykonano także pośrednie porównania skuteczności klinicznej badanego schematu względem: bortezomibu w monoterapii, deksametazonu w monoterapii oraz bortezomibu w skojarzeniu z doksorubicyną.

W celu odnalezienia odpowiednich badań klinicznych, przeprowadzono systematyczny przegląd medycznych baz danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library w okresie od 1 stycznia 2003 roku do 26 czerwca 2013 roku. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono między 1 stycznia 2013 roku do maja 2014. Wyszukiwano badań klinicznych fazy II-IV z randomizacją, opublikowanych w języku angielskim i dotyczących nawrotowego/ opornego na leczenie szpiczaka mnogiego oraz preparatów takich jak: bortezomib, karfilzomib, iksazomib, lenalidomid, pomalidomid oraz talidomid.

Odnalezione badania były następnie oceniane pod kątem projektu (np. kryteria selekcji pacjentów) oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów (np. wiek chorych, czas od rozpoznania choroby, liczba

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



wcześniejszych rzutów leczenia).

W wyniku selekcji zidentyfikowanych badań wyodrębniono 5 randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzonych wśród pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim. Dodatkowo w metaanalizie sieciowej uwzględniono dane z bezpośredniego porównania o charakterze retrospektywnym.

Ostatecznie, schemat metaanalizy sieciowej opierał się na:

- wynikach badania III fazy o akronimie PANORAMA-1 [1]-[7], w którym bezpośrednio porównywano panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo (N=768),
- zagregowanych wynikach dwóch badań III fazy o akronimach MM-009 oraz MM-010 [48], [49], [50], [64], w którym porównywano lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem względem deksametazonu w monoterapii (N=704),
- wynikach badania III fazy o akronimie DOXIL-MMY-3001 [53], w którym porównywano bortezomib w skojarzeniu z dokсорubicyną względem bortezomibu w monoterapii (N=646),
- wynikach badania III fazy o akronimie APEX [51], w którym porównywano bortezomib w monoterapii względem wysokich dawek deksametazonu (N=669),
- wynikach retrospektywnej analizy [52], w ramach której porównywano bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem względem bortezomibu w monoterapii (N=218).

Dwa pierwotnie zidentyfikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania schematów z talidomidem [58], [66] zostały wykluczone z metaanalizy sieciowej, ze względu na znaczną różnicę w odniesieniu do wyników oceny parametru TTP raportowanych dla talidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w dwóch różnych badaniach, co sugeruje istotną heterogeniczność między populacjami pacjentów stanowiącą przyczynę wykluczenia z analizy.

Pierwszorzędowa analiza efektów klinicznych opierała się na standardowych zasadach wykonywania porównań pośrednich [42], tj. z zastosowaniem wspólnego komparatora/ komparatorów połączonych za pomocą sieci z różnymi grupami (rodzajami leczenia) w ramach badań RCT, które wyselekcjonowane zostały w oparciu o zbliżony plan (m.in. podobne kryteria włączenia pacjentów) oraz charakterystykę wyjściową pacjentów (m.in. podobny wiek, czas od diagnozy, liczba wcześniejszych rzutów leczenia). Założenia takiego porównania pośredniego można określić za pomocą schematycznej sieci: pośrednie porównanie parametru HR dla leku B w bezpośrednim porównaniu z lekiem A w badaniu AB względem parametru HR dla leku C porównywanego bezpośrednio z lekiem A w badaniu AC.

Ze względu na ograniczenia ww. porównania (por. rozdz. 13.), przeprowadzono także drugorzędową analizę w celu bardziej wiarygodnego porównania mediany czasu przeżycia wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego pomiędzy panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem a lenalidomidem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem. W celu pośredniego porównania ww. opcji terapeutycznych, różnice pomiędzy odpowiednimi badaniami RCT zostały dostosowane/ adjustowane w odniesieniu do selekcji pacjentów (kryteria selekcji chorych w badaniu referencyjnym PANORAMA-1 odpowiadały selekcji w badaniu dotyczącym analizowanego komparatora) oraz wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badań (dopasowanie pacjentów z obu badań).

W oparciu o dane z badania o akronimie PANORAMA-1 [1]-[7] oraz badań o akronimach MM-009 oraz MM-010 [48]-[50], [64] możliwe było pośrednie porównanie skuteczności klinicznej panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ITT), jak i w subpopulacji pacjentów, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia.

W przypadku analizy drugorzędowej, celu oszacowania parametru HR dla czasu przeżycia wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego pomiędzy panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz lenalidomidem z deksametazonem zastosowano dwa sposoby porównania z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Obie metody: niedostosowany model Coxa oparty tylko na kryteriach selekcji chorych do badań (ang. *unadjusted Cox model*) oraz porównanie z dostosowaniem, w wyniku którego charakterystyki wyjściowe pacjentów w obu badaniach są wirtualnie identyczne (ang. *matching adjusted indirect treatment comparison*; MAIC) wymagały danych indywidualnych pacjentów. W tym celu wyekstrahowano odpowiednie dane pacjentów z badania PANORAMA-1, którzy wcześniej nie otrzymywali lenalidomidu, a potrzebne dane pacjentów stosujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem zostały symulowane w oparciu o zagregowane wyniki badań MM-009 oraz MM-010 opisane w publikacji [49] - dla ogólnej populacji oraz dane z publikacji [64] - dla subpopulacji pacjentów, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



7.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO LENALIDOMIDU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO

Populacja pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej 2-3 schematy leczenia

Analiza drugorzędowa

Czas przeżycia wolny od progresji

Tabela 34. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu *time to event*) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas przeżycia wolny od progresji - PFS; miesiące, mediana; dane z referencji [17], [18].

Punkt końcowy	lenalidomid + deksametazon	panobinostat + bortezomib + deksametazon	HR (SE)**	Wartość p**
Czas przeżycia wolny od progresji				
Porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów	12,7	9,5	1,061 (0,145)	>0,05
Porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów i ich charakterystyk - MAIC	-	-	1,108 (0,331)	>0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. SE – błąd standardowy.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że **podanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia.

Czas przeżycia całkowitego

Tabela 35. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu *time to event*) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas przeżycia całkowitego - OS; miesiące, mediana; dane z referencji [17], [18].

Punkt końcowy	lenalidomid + deksametazon	panobinostat + bortezomib + deksametazon	HR (SE)**	Wartość p**
Czas przeżycia całkowitego				
Porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów	NR	35,8	1,075 (0,179)	>0,05
Porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów i ich charakterystyk - MAIC	-	-	1,413 (0,424)	>0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. NR - *not reached* – nie osiągnięto. SE – błąd standardowy.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że **podanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia.

Ogólna populacja pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim

Analiza pierwszorzędowa

Czas przeżycia wolny od progresji

Tabela 36. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu *time to event*) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas przeżycia wolny od progresji - PFS; dane z referencji [18].

Punkt końcowy	lenalidomid + deksametazon	panobinostat + bortezomib + deksametazon	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas przeżycia wolny od progresji	-	-	1,87 [0,87; 3,49]	>0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że **podanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



mnogim.

Czas przeżycia całkowitego

Tabela 37. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu *time to event*) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas przeżycia całkowitego - OS; dane z referencji [18].

Punkt końcowy	lenalidomid + deksametazon	panobinostat + bortezomib + deksametazon	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas przeżycia całkowitego	-	-	1,22 [0,53; 2,39]	>0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że **podanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim.

Odpowiedź na leczenie

Tabela 38. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; całkowita lub prawie całkowita odpowiedź na leczenie; dane z referencji [18].

Punkt końcowy	lenalidomid + deksametazon	panobinostat + bortezomib + deksametazon	OR [95% CI]**	Wartość p**
Całkowita lub prawie całkowita odpowiedź na leczenie	-	-	0,49 [0,08; 1,63]	>0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. OR – ang. *Odds ratio*; iloraz szans.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że **podanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim.

Czas do wystąpienia progresji

Tabela 39. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu *time to event*) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas do wystąpienia progresji - TTP; dane z referencji [18].

Punkt końcowy	lenalidomid + deksametazon	panobinostat + bortezomib + deksametazon	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas do wystąpienia progresji	-	-	1,91 [0,90, 3,60]	>0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że **podanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** odnośnie czasu do wystąpienia w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim.

Analiza drugorzędowa

Czas przeżycia wolny od progresji

Tabela 40. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu *time to event*) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas przeżycia wolny od progresji - PFS; miesiące, mediana; dane z referencji [17], [18].

Punkt końcowy	lenalidomid + deksametazon	panobinostat + bortezomib + deksametazon	HR (SE)**	Wartość p**
Czas przeżycia wolny od progresji				
Porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów	12,7	11,1	0,929 (0,104)	>0,05
Porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów i ich charakterystyk - MAIC	-	-	1,002 (0,126)	>0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. SE – błąd standardowy.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że **podanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Czas przeżycia całkowitego

Tabela 41. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu *time to event*) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas przeżycia całkowitego - OS; miesiące, mediana; dane z referencji [17], [18].

Punkt końcowy	lenalidomid + deksametazon	panobinostat + bortezomib + deksametazon	HR (SE)**	Wartość p**
Czas przeżycia całkowitego				
Porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów	NR	38,0	0,997 (0,131)	>0,05
Porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów i ich charakterystyk - MAIC	-	-	1,052 (0,157)	>0,05

**Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. NR - *not reached* – nie osiągnięto. SE – błąd standardowy.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że **podanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim.

7.2. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PANOBINOSTATU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO LENALIDOMIDU W SKOJARZENIU Z DEKSAMETAZONEM

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach drugorzędowej analizy z wykorzystaniem modelu Coxa wykazały, że skuteczność kliniczna panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem jest zbliżona w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego oraz wydłużenia czasu przeżycia całkowitego u pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia.

Wyniki porównania pośredniego ww. opcji terapeutycznych w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym lub/i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim wykazały brak istotnych statystycznie różnic między panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, a lenalidomidem podawanym z deksametazonem w zakresie: wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia czasu do wystąpienia progresji. Co istotne, w

odniesieniu do wszystkich wyżej wymienionych punktów końcowych uzyskane wyniki wskazały na trend na korzyść stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®) STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W PORÓWNANIU DO BENDAMUSTYNY W SKOJARZENIU Z PREDNIZONEM W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB/I LEKOOPORNEGO SZPICZAKA MNOGIEGO

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu bendamustyny stosowanej w skojarzeniu z prednizonem w analizowanym wskazaniu.

Przeprowadzono kolejne przeszukiwanie medycznych baz danych w celu odnalezienia badań potencjalnie przydatnych do wykonania porównania pośredniego analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora, z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W tym przypadku także nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego efektów klinicznych ww. opcji terapeutycznych w analizowanej populacji pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Ze względu na brak adekwatnych badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników z odrębnych badań klinicznych dotyczących porównania interwencji wnioskowanej (schemat: panobinostat + bortezomib + deksametazon) oraz wybranego komparatora (schemat: bendamustyna + prednizon). Postępowanie to jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, mówiącym o tym, że w przypadku braku badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie analizowanych opcji terapeutycznych należy przedstawić odrębne wyniki z odpowiednich badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic [35].

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne wybranego komparatora tj. bendamustyny stosowanej w skojarzeniu z prednizonem w analizowanym wskazaniu tj. u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

W związku z brakiem badań klinicznych typu *head-to-head*, jak i brakiem adekwatnych badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego, jak i zestawienia danych, oszacowanie

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



efektów klinicznych stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem bendamustyny stosowanej w skojarzeniu prednizonem w analizowanej, docelowej populacji pacjentów jest aktualnie niemożliwe z powodu braku odpowiednich dowodów naukowych.

9. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

9.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W niniejszej analizie klinicznej zidentyfikowano i uwzględniono:

- 1 otwarte badanie II fazy bez grupy kontrolnej o akronimie PANORAMA-2 [8]-[10],
- 1 raport przypadków (ang. *case report*) [11].

Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań klinicznych o niższej wiarygodności zostały omówione poniżej.

9.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Badanie PANORAMA-2 (Richardson i wsp., 2013) [8]-[10]

Badanie o akronimie PANORAMA-2 było wieloośrodkową, dwuetapową próbą kliniczną przeprowadzoną bez zamaskowania oraz bez randomizacji, której celem była ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*; ORR - według zmodyfikowanych kryteriów EBMT) panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym na bortezomib szpiczakiem mnogim.

Drugorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie w badaniu PANORAMA-2 była minimalna odpowiedź na leczenie, a także: czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji, czas przeżycia całkowitego oraz profil bezpieczeństwa i tolerancja zastosowanego leczenia. Bardzo dobra, częściowa odpowiedź na leczenie oceniana była na podstawie kryteriów *Myeloma Working Group* (IMWG). Ogólną odpowiedź na leczenie definiowano jako odsetek pacjentów z odpowiedzią równą lub lepszą niż odpowiedź częściowa (częściowa odpowiedź, całkowita odpowiedź lub prawie całkowita odpowiedź na leczenie).

Do badania włączono 55 pacjentów w wieku >18 lat z nawrotowym oraz opornym na bortezomib szpiczakiem mnogim (co definiowano jako wystąpienie progresji choroby w czasie 60 dni od ostatniej terapii opartej na bortezomibie), którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oraz byli poddani działaniu leków immunomodulujących.

Pierwsza faza leczenia obejmowała 8 cykli 3-tygodniowych, w których podawano: panobinostat w dawce 20 mg doustnie (3 razy w tygodniu w tygodniach 1. oraz 2.), bortezomib w dawce 1,3 mg/m² dożylnie (2 razy w tygodniu w tygodniach 1. oraz 2.) oraz deksametazon w dawce 20 mg doustnie (4 razy w tygodniu w tygodniach 1. oraz 2. [w dniu podania bortezomibu oraz w dniu po podaniu bortezomibu]).

Pacjenci, u których stwierdzono korzyści kliniczne w trakcie pierwszej fazy leczenia, mogli kontynuować terapię w drugiej fazie badania, która obejmowała 6-tygodniowe cykle podawania panobinostatu (3 razy w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. oraz 5.), bortezomib (1 raz w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. oraz 5.) oraz deksametazon (w dniach podawania bortezomibu oraz dzień po podaniu bortezomibu) do czasu wystąpienia progresji choroby, zgonu, toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.

Pacjenci, którzy przedwcześnie zrezygnowali z leczenia z powodów innych niż udokumentowana progresja choroby kontynuowali terapię w celu oceny odpowiedzi na leczenie dokonywanej co 6 tygodni, do czasu progresji choroby lub zgonu. Po wystąpieniu progresji pacjenci byli monitorowani co 3 miesiące przez okres do 2 lat w celu oszacowania przeżycia całkowitego. Bezpieczeństwo zastosowanej terapii oceniano w trakcie trwania badania oraz do 28 dnia po podaniu ostatniej dawki leków.

Pacjenci włączeni do badania otrzymywali wcześniej kilka schematów leczenia (mediana – 4; zakres: 2-11), w tym terapie oparte na bortezomibie (mediana – 2; zakres: 1-6). U 40 (72,7%) pacjentów rozpoznano progresję w trakcie ostatniej terapii zawierającej bortezomib, a u 15 (27,3%) chorych progresja nastąpiła w czasie 60 dni po zakończeniu leczenia opartego na bortezomibie. Mediana całkowitego czasu wcześniejszej terapii bortezomibem wynosiła 8,7 miesięcy (zakres: 1,6-42,6 miesięcy) u 54 pacjentów z dostępnymi danymi.

Siedemnastu z 55 chorych ukończyło pierwszą fazę badania i rozpoczęło drugi etap leczenia. W momencie zakończenia zbierania danych w badaniu, 7 z 17 pacjentów nadal kontynuowało leczenie. Do najczęstszych przyczyn rezygnacji/ wycofania 48 pacjentów z dalszej terapii należały: progresja choroby (56,4%), działania niepożądane (18,2%), wycofanie zgody na udział w badaniu (9,1%), zgon (1,8%), a także rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej (1,8%). Do najczęstszych działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia terapii należały: zmęczenie (n=4), biegunka (n=2), astenia (n=2) oraz zapalenie płuc (n=2). W czasie trwania badania 3 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby, a jeden chory z powodu grypy. Żaden przypadek zgonu nie został określony jako związany z zastosowanym leczeniem.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



W analizowanej populacji pacjentów ze szpiczakiem opornym na bortezomib, jeden chory (1,8%) osiągnął prawie całkowitą odpowiedź na leczenie, a 18 chorych (32,7%) uzyskało częściową odpowiedź na leczenie. Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 34,5%. Dodatkowych 10 pacjentów (18,2%) osiągnęło minimalną odpowiedź na zastosowane leczenie, co przełożyło się na wskaźnik korzyści klinicznych wynoszący 52,7%. Dodatkowa analiza wykazała, że 3 pacjentów (5,5%) uzyskało bardzo dobrą, częściową odpowiedź na leczenie.

Tabela 42. Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (potwierdzona w 6. tygodniu leczenia) na końcu cyklu 8. [8].

Odpowiedź na leczenie	Kohorta badana, N=55
Ogólna odpowiedź na leczenie (co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie)	19 (34,5%)
Całkowita odpowiedź na leczenie	0 (0,0%)
Prawie całkowita odpowiedź na leczenie	1 (1,8%)
Częściowa odpowiedź	18 (32,7%)
Korzyść kliniczna (co najmniej minimalna odpowiedź na leczenie)	29 (52,7%)
Minimalna odpowiedź na leczenie	10 (18,2%)
Stabilna choroba	20 (36,4%)
Choroba progresywna	3 (5,5%)
Brak danych	3 (5,5%)
Bardzo dobra, częściowa odpowiedź na leczenie	3 (5,5%)

W przypadku 19 pacjentów, u których stwierdzono ogólną odpowiedź na leczenie (\geq częściowa odpowiedź), mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,4 miesiące, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie – 6,0 miesiące. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 5,4 miesiące. Dla okresu obserwacji wynoszącego 8,3 miesiące, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w badaniu.

W subpopulacji 27 pacjentów, którzy otrzymywali bortezomib w czasie ostatniej terapii (przed rozpoczęciem badania), wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnik korzyści klinicznej wyniósł odpowiednio: 25,9% oraz 48,1%. W przypadku 28 pacjentów, którzy w ramach ostatniego rzutu terapii nie otrzymywali bortezomibu, wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnik korzyści klinicznej wyniósł odpowiednio: 42,9% oraz 57,1%. Powyższe wyniki wskazują na wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie u chorych stosujących uprzednio bortezomib, ale nie w ramach ostatniego (przed rozpoczęciem badania) rzutu leczenia, jakkolwiek uzyskane dane liczbowe są niskie i należy interpretować je ostrożnie.

Tabela 43. Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie, wskaźnik korzyści klinicznej oraz mediana czasu przeżycia wolnego od progresji [8].

	Liczebność grupy	Ogólna odpowiedź na leczenie (%)	Korzyść kliniczna (%)	Czas przeżycia wolny od progresji (miesiące) [95%CI]
Progresja choroby				
w czasie terapii opartej na bortezomibie	40	37,5%	55,0%	4,2 [2,6; 5,8]
w czasie 60 dni od zakończenia terapii opartej na bortezomibie	15	26,7%	46,7%	7,6 [6,7; 9,7]
Bortezomib stosowany w czasie ostatniej (przed rozpoczęciem badania) terapii				
tak	27	25,9%	48,1%	4,9 [2,1; 7,6]
nie	28	42,9%	57,1%	6,0 [3,9; 7,6]
Deksametazon stosowany w czasie ostatniej (przed rozpoczęciem badania) terapii zawierającej bortezomib				
tak	45	26,7%	46,7%	4,9 [2,6; 6,7]
nie	10	70,0%	80,0%	6,2 [2,6; nie osiągnięto]
Deksametazon stosowany w czasie ostatniej (przed rozpoczęciem badania) terapii				
tak	37	32,4%	54,1%	4,2 [2,6; 6,7]
nie	10	38,9%	50,0%	6,5 [2,6; 9,7]
Stan zaawansowania choroby według klasyfikacji ISS				
stadium I	18	61,1%	83,3%	6,9 (5,4; 12,5]
stadium II	23	21,7%	34,8%	3,0 [2,1; 4,2]
stadium III	13	15,4%	38,5%	4,9 [1,4; 9,0]

W badaniu PANORAMA-2, wskaźnik odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których progresja wystąpiła w trakcie ostatniej terapii opartej na bortezomibie porównywano z odsetkiem odpowiedzi w grupie chorych, u których progresja wystąpiła w czasie 60 dni od zakończenia ostatniej terapii opartej na bortezomibie. W pierwszej grupie obejmującej 40 chorych, odsetek ogólnych odpowiedzi na leczenie, wskaźnik korzyści klinicznej oraz mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosły odpowiednio: 37,5%, 55,0% oraz 4,2 miesiące. Wśród 15 pacjentów z drugiej grupy, odpowiednie parametry wyniosły: 26,7%, 46,7% oraz 7,6 miesięcy. Zaobserwowano, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była dłuższa wśród pacjentów, którzy doświadczyli progresji choroby w czasie 60 dni od zakończenia ostatniego leczenia opartego na bortezomibie niż u chorych, u których progresja wystąpiła w trakcie ostatniej terapii zawierającej bortezomib.

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi, niezależnie od stopnia nasilenia były: biegunka (70,9%), zmęczenie (69,1%), trombocytopenia (65,5%), nudności (60,0%) oraz anemia (47,3%).

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 44. Działania niepożądane, które wystąpiły u >5% pacjentów [8].

	Jakikolwiek stopień nasilenia, n (%)	3 stopień nasilenia, n (%)	4 stopień nasilenia, n (%)
Niehematologiczne działania niepożądane			
Biegunka	39 (70,9%)	10 (18,2%)	1 (1,8%)
Zmęczenie	38 (69,1%)	11 (20,0%)	0 (0%)
Nudności	33 (60,0%)	3 (5,5%)	0 (0%)
Hipokalemia	12 (21,8%)	2 (3,6%)	2 (3,6%)
Hipotensja	11 (20,0%)	3 (5,5%)	2 (3,6%)
Astenia	11 (20,0%)	5 (9,1%)	0 (0%)
Rozdęcie brzucha	11 (20,0%)	4 (7,3%)	0 (0%)
Zapalenie płuc	9 (16,4%)	6 (10,9%)	2 (3,6%)
Odwodnienie	9 (16,4%)	2 (3,6%)	1 (1,8%)
Ból brzucha	9 (16,4%)	3 (5,5%)	0 (0%)
Wzdęcia	6 (10,9%)	3 (5,5%)	0 (0%)
Sepsa	5 (9,1%)	2 (3,6%)	3 (5,5%)
Omdlenia	5 (9,1%)	5 (9,1%)	0 (0%)
Wstrząs septyczny	3 (5,5%)	0 (0%)	3 (5,5%)
Hipofosfatemia	3 (5,5%)	3 (5,5%)	0 (0%)
Hematologiczne działania niepożądane			
Trombocytopenia	36 (65,5%)	7 (12,7%)	28 (50,9%)
Anemia	26 (47,3%)	8 (14,5%)	0 (0%)
Neutropenia	10 (18,2%)	5 (9,1%)	3 (5,5%)

Do najczęstszych działań niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia należały: trombocytopenia (63,6%), biegunka (20,0%), zmęczenie (20,0%), anemia (14,5%), neutropenia (14,5%), a także zapalenie płuc (14,5%). Zmęczenie oraz astenia kontrolowane były za pomocą nawadniania, redukcji dawkowania leków oraz zastosowania najlepszej opieki wspomagającej. Ciężkie działania niepożądane, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem raportowano u 37 (67,3%) pacjentów. Do ciężkich działań niepożądanych, które wystąpiły >10% chorych należały: trombocytopenia (25,5%) oraz zapalenie płuc (14,5%). W badaniu nie obserwowano żadnych zaburzeń pracy serca.

Trombocytopenię kontrolowano za pomocą redukcji dawkowania oraz tymczasowego wstrzymania terapii u 41,8% chorych, a 43,6% chorych otrzymało co najmniej jedną transfuzję płytek krwi. Żaden pacjent nie zrezygnował z dalszego leczenia z powodu wystąpienia trombocytopenii. Łącznie u 38 chorych (69,1%) raportowano neuropatię o 1. stopniu nasilenia w trakcie badań wstępnych. Obwodową neuropatię obserwowano u 27,3% pacjentów w trakcie trwania badania, a ogólnie charakteryzowała się ona łagodnym nasileniem.

Podsumowując, badanie o akronimie PANORAMA-2 było otwartą próbą kliniczną II fazy, której wyniki

wskazały na skuteczność kliniczną panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, oraz łatwy do opanowania profil działań niepożądanych badanego schematu leczenia.

Ocio i wsp., 2015 [11]

W niniejszej publikacji przedstawiono opisy 2 przypadków – pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego. U obu pacjentów zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem okazało się skuteczną terapią po częściowym usunięciu masy guza nowotworowego, a leczenie podtrzymujące za pomocą panobinostatu (w skojarzeniu lub bez deksametazonu) zapewniało odpowiednią kontrolę choroby przez długi okres czasu. W chwili publikacji niniejszego artykułu [11] pacjenci ci nadal otrzymywali leczenie i od ponad 5 lat tj. od czasu rozpoczęcia terapii nie doświadczyli nawrotu choroby.

Pierwszy opis przypadku dotyczył 52-letniego pacjenta, który po zastosowaniu pierwszego rzutu terapii za pomocą talidomidu, bortezomibu i deksametazonu osiągnął częściową odpowiedź na leczenie po 6 cyklach chemioterapii. Progresja choroby wystąpiła przed planowanym autologicznym przeszczepem komórek pnia, a pacjent został skierowany do udziału w otwartym badaniu klinicznym fazy Ib, w ramach którego otrzymywał indukcyjną terapię zawierającą panobinostat w dawce 25 mg oraz bortezomib w dawce 1,3 mg/m². Po dwóch cyklach terapii pacjent uzyskał częściową odpowiedź na leczenie wraz z 75% redukcją poziomu monoklonalnego białka M w surowicy. Ze względu na brak dalszej redukcji stężenia białka M i wytyczne postępowania klinicznego, po 6 cyklach dotychczasowej terapii do schematu leczenia dołączono deksametazon, co wpłynęło na uzyskanie przez pacjenta bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie. Po ósmym cyklu terapii odstawiono bortezomib, a chorzy kontynuowali leczenie za pomocą panobinostatu w dawce 15 mg (trzy razy w tygodniu) i deksametazonu w dawce 40 mg tygodniowo aż do wystąpienia progresji.

W czasie leczenia indukcyjnego bortezomibem i panobinostatem u pacjenta wystąpiła neutropenia oraz trombocytopenia o 4. stopniu nasilenia, co wymagało podania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów, wykonania przetoczenia płytek krwi, a także redukcji początkowej dawki obu leków (bortezomibu do 1 mg/m² oraz panobinostatu do 20 mg, a następnie do 15 mg). Do innych działań niepożądanych obserwowanych w fazie indukcji należały: biegunka, astenia, anoreksja, nudności oraz zaburzenia smaku i obwodowa neuropatia; wszystkie ww. działania niepożądane cechowały się 1. lub 2. stopniem nasilenia.

Po upływie 65 miesięcy od rozpoczęcia terapii schematem zawierającym panobinostat, bortezomib i deksametazon, pacjent kontynuował leczenie podtrzymujące charakteryzujące się bardzo dobrą tolerancją oraz wiążące się uzyskaniem bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie, wraz z podstawowym i stałym stężeniem białka M na poziomie 0,2-0,3 g/dl.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Drugi przypadek dotyczył 52-letniej pacjentki, która w ramach leczenia pierwszego rzutu rozpoczęła 6 cykli polichemioterapii (VBAD/VBCMP: winkrystna, karmustyna, adriamycyna oraz deksametazon/winkrystyna, karmustyna, cyklofosamid, melfalan oraz prednizon) oraz radioterapię w związku z rozpoznaniem czaszkowego odosobnionego guza plazmocytozowego (ang. *cranial plasmocytoma*). Pacjentka uzyskała całkowitą remisję guza, co utrwalono wysokodawkową terapią za pomocą melfalanu, a następnie autologicznym przeszczepem komórek pnia. Po upływie 3 lat od transplantacji nastąpił nawrót choroby z guzem usytuowanym w lewym oczodole. Pacjentka poddana terapii opartej na bortezomibie i deksametazonie uzyskała drugą całkowitą odpowiedź na leczenie, po której przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek pnia. Po 23 miesiącach chora doświadczyła drugiego nawrotu choroby i została zakwalifikowana do otwartego badania fazy Ib, w ramach którego otrzymywała panobinostat w dawce 20 mg oraz bortezomib w dawce 1,3 mg/m². Po sześciu cyklach terapii panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem (bez konieczności dołączenia deksametazonu) pacjentka uzyskała kategorię oraz immunofenotypową, całkowitą remisję zmian nowotworowych.

W odniesieniu do tolerancji zastosowanego leczenia, u chorej obserwowano wystąpienie: neutropenii o 2. stopniu nasilenia oraz trombocytopenii 4. stopnia wymagającej podania płytek krwi, a także astenii, zawrotów głowy, biegunki oraz neuropatii o 1. lub 2. stopniu nasilenia. Bortezomib został wycofany po 8. cyklu terapii, zgodnie z protokołem, a sam panobinostat w dawce 10 mg podawano w ramach terapii podtrzymującej. Do czasu publikacji niniejszego raportu przypadku, pacjent nie raportował żadnych istotnych i związanych z zastosowaniem panobinostatu działań niepożądanych, a osiągnięta całkowita remisja nadal się utrzymywała [11].

Inne doniesienia

Na konferencji *American Society of Hematology*, która odbyła się w grudniu 2015 roku, przedstawiono abstrakt dotyczący protokołu i wstępnych wyników badania obserwacyjnego o akronimie PANEX (ang. *The PANobinostat Expanded*) mającego na celu zapewnienie dostępu do terapii panobinostatem, jak i uzyskanie dodatkowych danych z zakresu bezpieczeństwa stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem [68].

W przeciwieństwie do badania PANORAMA-1, w którym bortezomib podawany był wyłącznie dożylnie, w badaniu PANEX, lekarze mogą wybierać pomiędzy dożylnym, a podskórnym podaniem leku. Badanie to składa się z 2 faz, pierwszej obejmującej 1-8 cykli 21-dniowych oraz drugiej składającej się z 9-16 cykli 21-dniowych. W drugiej fazie badania, bortezomib podawano z mniejszą częstotliwością, która już w badaniu PANORAMA-1 wiązała się z lepszą tolerancją leczenia. Wdrożono także wytyczne dotyczące zapobiegania/ leczenia biegunki, w celu zminimalizowania nasilenia tego działania niepożądanego w trakcie trwania leczenia.

Pacjenci włączeni do badania PANEX (N=39) cechowali się gorszymi czynnikami prognostycznymi i byli bardziej intensywnie przeleczeni (mediana wcześniejszych linii leczenia – 4) niż pacjenci otrzymujący terapię opartą na panobinostacie w badaniu PANORAMA-1. Pomimo, że liczba pacjentów włączonych do badania PANEX jest aktualnie mała, a pacjenci obarczeni są gorszymi czynnikami rokowniczymi, wyniki niniejszego badania pozostają zbliżone lub lepsze względem tych obserwowanych w badaniu RCT o akronimie PANORAMA-1, w zakresie:

- wskaźnika ogólnej odpowiedzi na leczenie (PANEX - 56% vs PANORAMA-1 - 61%),
- częstości występowania trombocytopenii o nasileniu 3-4 stopnia (54% vs 67%),
- częstości występowania biegunki o nasileniu 3-4 stopnia (18% vs 25%).

W grupie pacjentów otrzymujących bortezomib drogą podskórną w badaniu PANEX obserwowano zbliżone efekty jak u pacjentów otrzymujących dożylnie bortezomib w badaniu PANORAMA-1 (wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie: PANEX - 62% vs PANORAMA-1 - 61%), wraz z widoczną redukcją ryzyka wystąpienia niektórych działań niepożądanych, takich jak m.in.:

- trombocytopenia o nasileniu 3-4 stopnia (47% vs 67%),
- biegunka o nasileniu 3-4 stopnia (12% vs 25%), jakkolwiek zestawienia takie należy interpretować z ostrożnością.

Dane te pozostają zgodne z wcześniejszymi obserwacjami sugerującymi, że bortezomib podawany podskórnie wykazuje porównywalną skuteczność oraz lepszą tolerancję względem podania dożylnego. A dalsze wyniki obserwowane w badaniu o akronimie PANEX pozwolą na dokładniejsze oszacowanie profilu bezpieczeństwa panobinostatu stosowanego z bortezomibem i deksametazonem [68].

10. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PANOBINOSTATU (PRODUKT LECZNICZY FARYDAK®)

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania interwencji wnioskowanej w analizowanym wskazaniu klinicznym, poszukiwano danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjską Agencję Regulacyjną ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



10.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Farydak® (ChPL) [13]

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania panobinostatu poddano ocenie u łącznej liczby 451 pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz u łącznej liczby 278 pacjentów leczonych panobinostatem w monoterapii.

Poniższe dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badania klinicznego III fazy o akronimie Panorama-1, w którym uczestniczyło 381 pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych panobinostatem w dawce 20 mg raz na dobę trzy razy w tygodniu, z 2 tygodniami podawania leku i 1 tygodniem przerwy, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Mediana czasu trwania ekspozycji na analizowane leczenie podczas tego badania wyniosła 5,0 miesięcy. U 15,7% pacjentów ekspozycja na zastosowane leczenie wyniosła ≥ 48 tygodni.

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w badaniu były: biegunka, uczucie zmęczenia, nudności i wymioty. Hematologiczne działania toksyczne występujące podczas leczenia obejmowały małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenię i limfopenię.

Zdarzenia dotyczące serca, takie jak: najczęściej migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie i częstoskurcz zatokowy, zgłaszano u 17,6% pacjentów leczonych panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z 9,8% pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, a omdlenia zgłaszano odpowiednio u 6,0% i 2,4% pacjentów.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, obserwowano u 36,2% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: biegunka (4,5%), osłabienie i uczucie zmęczenia (2,9% każde) oraz zapalenie płuc (1,3%).

Zgony występujące podczas leczenia, niezwiązane z badanym wskazaniem (szpiczak mnogi) zgłaszano u 6,8% pacjentów otrzymujących schemat: panobinostat + bortezomib + deksametazon oraz u 3,2% pacjentów otrzymujących: placebo + bortezomib + deksametazon.

Działania niepożądane leku obserwowane w badaniu PANORAMA-1 przedstawiono w poniższej tabeli. Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W

obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, przy każdym działaniu niepożądanym zaznaczono kategorię częstości występowania zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 45. Działania niepożądane, podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, raportowane w badaniu III fazy u pacjentów ze szpiczakiem mnogim [13].

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc
	Często	Wstrząs septyczny, zakażenie układu moczowego, zakażenie wirusowe, opryszczka jamy ustnej, zapalenie okrężnicy spowodowane przez <i>Clostridium difficile</i> , zapalenie ucha środkowego, zapalenie tkanki łącznej, posocznica, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie dolnych dróg oddechowych, kandydoza
	Niezbyt często	Grzybicze zapalenie płuc, wirusowe zapalenie wątroby typu B, grzybica kropidlakowa (aspergiloza)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Pancytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, limfopenia
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt, hipofosfatemia a, hiponatremia a, hipokaliemia
	Często	Hiperglikemia, odwodnienie, hypoalbuminemia, zatrzymanie płynów, hiperurykemia, hipokalcemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy
	Często	Krwotok śródczaszkowy, omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Często	Krwotok spojówkowy
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia, migotanie przedsionków, częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz, kołatania
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie
	Często	Nadciśnienie, krwawk, niedociśnienie ortostatyczne
	Niezbyt często	Wstrząs krwotoczny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel, duszność
	Często	Niewydolność oddechowa, rzężenia, świsty, krwawienie z nosa
	Niezbyt często	Krwotok płuczny, krwioplucie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w kale, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie czerwieni warg, wzdęcie brzucha, suchość jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem gazów

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Niezbyt często	Zapalenie okrężnicy, krwawe wymioty, ból żołądka i jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zmiany skórne, wysypka, rumień
	Niezbyt często	Wybroczyny
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niewydolność nerek, krwimocz, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, gorączka, osłabienie
	Często	Dreszcze, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
	Często	Wzrost stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie wskaźnika przesączania kłębuszkowego, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, wzrost stężenia kreatyniny we krwi a, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) a, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą toksyczne działania dotyczące układu pokarmowego, głównie biegunka, nudności i wymioty. Jednak przerwanie leczenia z powodu tych działań zgłaszano u względnie małego odsetka pacjentów, wynoszącego 4,5% w przypadku biegunki oraz po 0,5% w przypadku nudności i wymiotów.

Małopłytkowość

Ze względu na charakterystykę szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) oraz znane hematotoksyczne działanie panobinostatu i bortezomibu stosowanego w skojarzeniu z panobinostatem, często obserwowano małopłytkowość o ciężkim nasileniu. Małopłytkowość stopnia 3. lub 4. według CTC (ang. *Common Terminology Criteria*) występowała u 256 pacjentów, a mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła jeden miesiąc. Małopłytkowość jest jednak odwracalna (mediana czasu do jej ustąpienia wynosi 12 dni) i zazwyczaj postępowanie polega na dostosowaniu dawki i przerwaniu leczenia z przetoczeniem płytek krwi lub bez. Transfuzje płytek krwi podczas leczenia otrzymało 33,3% pacjentów z grupy leczonej panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz 10,3% pacjentów z grupy, której podawano placebo w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

Małopłytkowość rzadko prowadzi do zakończenia leczenia (1,6% pacjentów). U większości pacjentów z małopłytkowością nie doszło do krwotoku. U 20,7% pacjentów wystąpił krwotok, najczęściej krwawienie z nosa (4,7%), krwiak (2,6%) i krwotok spojówkowy (2,1%). Krwotoki stopnia 3. lub 4. według CTC zgłaszano u 4,2% pacjentów, najczęściej były to krwawienia z przewodu pokarmowego. Pięciu pacjentów (1,3%) zmarło z powodu zdarzeń w przebiegu krwotoku. Wśród pacjentów, którzy zmarli z powodu krwotoku u jednego pacjenta występowała małopłytkowość stopnia 4., u trzech pacjentów – małopłytkowość stopnia 3., a u 1 pacjenta – małopłytkowość stopnia 1.

Neutropenia

Neutropenia była często zgłaszana na podstawie wyników badań laboratoryjnych wykonywanych podczas badania (neutropenia wszystkich stopni: 75%). Większość nowych przypadków ciężkiej neutropenii było stopnia 3. (28%), ze znacznie mniejszą liczbą przypadków stopnia 4. (6,6%). Chociaż neutropenia występowała u wielu pacjentów, gorączkę neutropeniczną odnotowano tylko u niewielkiej liczby osób (1,0%, zarówno wszystkich stopni według CTC, jak i stopnia 3. i 4.). Pacjenci z neutropenią są bardziej narażeni na zakażenia, głównie zakażenia górnych dróg oddechowych lub zapalenie płuc. Tylko 0,3% pacjentów zostało wycofanych z leczenia z powodu neutropenii.

Uczucie zmęczenia i osłabienie

Uczucie zmęczenia i osłabienie zgłaszano odpowiednio u 41,2% i 22,0% pacjentów. Uczucie zmęczenia stopnia 3. według CTC zgłaszano u 15,7% pacjentów, a stopnia 4. u 1,3%. Osłabienie stopnia 3. obserwowano u 9,4% pacjentów, a osłabienie stopnia 4. według CTC nie wystąpiło u żadnego pacjenta. Leczenie zakończono u 2,9% pacjentów z powodu uczucia zmęczenia i osłabienia.

Zakażenia

Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) podlegają ryzyku zakażeń. Potencjalnymi czynnikami, które mogą przyczyniać się do tego stanu są: wcześniejsza chemioterapia, przeszczepienie komórek macierzystych, charakterystyka choroby oraz neutropenia lub limfopenia związane z leczeniem produktem leczniczym Farydak. Do najczęściej zgłaszanych zakażeń należą zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc oraz zapalenie części nosowej gardła. Zgłaszano przypadki zgonów w wyniku zapalenia płuc lub posocznicy. Zakończenie leczenia spowodowane zakażeniami zgłaszano u 5% pacjentów.

Wydłużenie odstępu QT i nieprawidłowy zapis EKG

Obserwowano wydłużenie odstępu QTc, głównie o nasileniu łagodnym: odstęp QTcF >450 msec i ≤480 msec zgłaszano u 10,8% pacjentów, przy maksymalnym wzroście o >30 msec i ≤60 msec względem wartości wyjściowych u 14,5% pacjentów. QTcF >500 msec nie wystąpił u żadnego pacjenta.

U pacjentów leczonych panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem zgłaszano

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



nieprawidłowe zapisy EKG (elektrokardiografii), obejmujące głównie obniżenie odcinka ST-T (21,7%) oraz zmiany w załamku T (39,6%). Niezależnie od chronologii zdarzeń, omdlenia zgłaszano u 9% pacjentów z obniżeniem odcinka ST-T, u 7,2% pacjentów ze zmianami w załamku T i u 4,9% pacjentów bez żadnej z tych nieprawidłowości w zapisie EKG. Podobnie, chorobę niedokrwienną serca (w tym zawał i niedokrwienie mięśnia sercowego) zgłaszano u 4,5% pacjentów z obniżeniem odcinka ST-T, u 4,8% pacjentów ze zmianami w załamku T i u 2,7% pacjentów bez tych nieprawidłowości w zapisie EKG.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania zgonów niezwiązanych ze wskazaniem analizowanym w badaniu wyniosła 8,8% u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z 5,4% u pacjentów w wieku < 65 lat.

Działania niepożądane będące przyczyną trwałego zakończenia leczenia wystąpiły u 30%, 44% i 47% pacjentów odpowiednio w wieku < 65 lat, 65-75 lat i ≥ 75 lat. Do zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 obserwowanych częściej u pacjentów należały (wartości procentowe przedstawiono odpowiednio dla pacjentów w wieku < 65 lat, 65-75 lat i ≥ 75 lat): małopłytkowość (60%, 74% i 91%), niedokrwistość (16%, 17% i 29%), biegunka (21%, 27% i 47%) oraz uczucie zmęczenia (18%, 28% i 47%).

Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem panobinostatu zgłaszanych podczas badań klinicznych jest ograniczone. Obserwowane działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa leku, a występujące zdarzenia dotyczyły głównie zaburzeń hematologicznych i żołądkowo-jelitowych, takich jak małopłytkowość, pancytopenia, biegunka, nudności, wymioty i jadłowstręt. W przypadku przedawkowania należy rozpocząć monitorowanie czynności serca oraz ocenę stężenia elektrolitów i liczby płytek krwi, a także wdrożyć niezbędne leczenie podtrzymujące. Nie wiadomo, czy panobinostat jest usuwany z ustroju podczas dializy [13].

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa (ang. *European public assessment report*) [14]

W niniejszym dokumencie będącym streszczeniem Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dotyczącego produktu leczniczego Farydak® przedstawiono najważniejsze informacje z zakresu skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa panobinostatu.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Farydak® (mogące wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10) to: biegunka, zmęczenie, nudności (mdłości) i wymioty, a także toksyczność hematologiczna manifestująca się takimi skutkami jak: trombocytopenia, niedokrwistość oraz

neutropenia i limfopenia. Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zaprzestania leczenia (występującymi u około 4 na 10 pacjentów), były biegunka, osłabienie i zmęczenie, a także zapalenie płuc. Działania niepożądane związane z sercem wystąpiły u 1-2 na 10 pacjentów i obejmowały częstoskurcz, kołatanie oraz nieregularny rytm serca (migotanie przedsionków, częstoskurcz zatokowy); rzadziej występowały zmiany w przewodnictwie elektrycznym serca (wydłużenie odstępu QTc).

W dokumencie EPAR zaznaczono, że pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Farydak[®] znajduje się w ulotce dla pacjenta [14].

Summary of the risk management plan for Farydak (panobinostat) [15]

Niniejszy dokument opracowany przez agencję *European Medicines Agency* (EMA) stanowi podsumowanie najważniejszych informacji z zakresu bezpieczeństwa stosowania panobinostatatu.

Podkreślono ryzyko wystąpienia, takich zaburzeń jak:

- nieprawidłowa czynność bioelektryczna serca widoczna w badaniu EKG (m.in. wydłużenie odcinka QTc),
- mielosupresja,
- ciężkie krwawienia, w tym krwotoki związane z trombocytopenią,
- ciężkie infekcje związane z neutropenią, w tym zapalenie płuc oraz sepsa,
- biegunka o dużym nasileniu,
- zwiększona toksyczność u pacjentów starszych tj. >65 roku życia.

W dokumencie przedstawiono także inne potencjalne działania niepożądane mogące wystąpić w trakcie terapii, jak i znane/ przewidywane interakcje międzylekowe, wskazując jednocześnie, że szczegółowe informacje opisane są w Charakterystyce produktu leczniczego Farydak[®].

Opracowanie agencji *Food and Drug Administration* (ang. *prescribing information*; ulotka informacyjna) [16]

W niniejszej publikacji opisano szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Farydak[®] pochodzące przede wszystkim z badania klinicznego III fazy o akronimie PANORAMA-1, jak i badania II fazy o akronimie PANORAMA-2, a informacje te zostały już przedstawione w rozdziałach 5.2. oraz 9.2. niniejszej Analizy klinicznej, a także w Charakterystyce Produktu Leczniczego [13], z której dane dotyczące bezpieczeństwa streszczono powyżej.

Podsumowując, ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane raportowano u 60% pacjentów stosujących produkt leczniczy Farydak[®] w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, a w grupie chorych z grupy kontrolnej, stosującej bortezomib, deksametazon i placebo, odsetek ten wyniósł 42%. Do najczęściej obserwowanych ($\geq 5\%$), ciężkich działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących panobinostat należały: zapalenie płuc (18%), biegunka (11%), trombocytopenia (7%),

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



zmęczenie (6%) oraz sepsa (6%).

Działania niepożądane będące przyczyną rezygnacji z dalszego leczenia panobinostatem raportowano u 36% pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych powodujących wycofanie chorych z badania należały: biegunka, zmęczenie oraz zapalenie płuc.

Specjalne ostrzeżenia

- o biegunka: w czasie stosowania panobinostatu u 25% pacjentów raportowano ciężką biegunkę; w przypadku wystąpienia objawów należy zastosować odpowiednie leki przeciwbiegunkowe i tymczasowo przerwać przyjmowanie leku; w razie utrzymywania się objawów zaleca się redukcję dawki leku lub rezygnację z dalszej terapii panobinostatem;
- o incydenty sercowe: w czasie stosowania panobinostatu raportowano ciężkie i zakończone zgonem incydenty niedokrwienne, ciężkie arytmie oraz zmiany w zapisie EKG. Dodatkowo, arytmie mogą być potęgowane przez zaburzenia elektrolitowe; w czasie terapii należy monitorować czynność elektryczną serca oraz utrzymywać odpowiednią równowagę elektrolitową;
- o krwawienia: raportowano ciężkie i zakończone zgonem przypadki krwawień/krwotoków w obrębie układu pokarmowego oraz płuc. W trakcie leczenia należy monitorować poziom płytek krwi i w razie potrzeby wykonywać transfuzje;
- o hepatotoksyczność: w trakcie leczenia należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i modyfikować dawkowanie leku w przypadku stwierdzenia zaburzeń funkcjonowania wątroby;
- o toksyczny wpływ na płód: stosowanie panobinostatu może mieć szkodliwy wpływ na płód; w czasie przyjmowania leku zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.

Interakcje

- o silne inhibitory izoenzymu CYP3A4: należy zredukować dawkę panobinostatu,
- o silne induktory izoenzymu CYP3A4: należy unikać jednoczesnego stosowania panobinostatu,
- o leki przeciwartymiczne/ leki wydłużające odcinek QT: należy unikać jednoczesnego stosowania panobinostatu [16].

URPL, Health Canada oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Health Canada*, oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu panobinostatu w analizowanym wskazaniu klinicznym.

10.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH Z ZAKRESU OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA PANOBINOSTATU

San-Miguel i wsp., 2013 [12]

Do niniejszego otwartego badania fazy Ib włączono pacjentów dorosłych z rozpoznaniem nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego, którzy mogli stosować bortezomib. Celem badania było oszacowanie maksymalnej tolerowanej dawki panobinostatu podawanego w skojarzeniu z bortezomibem w oparciu o dane dotyczące toksyczności ograniczającej dawkę każdego z leków.

W pierwszej fazie badania (ang. *dose-escalation phase*), do której włączono 47 pacjentów panobinostat podawano doustnie 3 razy w tygodniu (w każdym tygodniu cyklu) w dawkach 10 mg, 20 mg lub 30 mg w skojarzeniu z bortezomibem podawanym dożylnie (w dawce 1,0 lub 1,3 mg/m²) w 1., 4., 8. oraz 11. dniu 3-tygodniowego cyklu. Deksametazon w dawce 20 mg podawano doustnie na początku 2. cyklu w zależności od decyzji badacza. Po określeniu maksymalnej tolerowanej dawki 15 pacjentów rozpoczęło drugą fazę badania, w której panobinostat w dawce 20 mg stosowano przez 2 tygodnie w skojarzeniu z bortezomibem w dawce 1,3 mg/m² i deksametazonem w dawce 20 mg dodanym w 2. cyklu terapii.

W celu oszacowania bezpieczeństwa stosowania analizowanego schematu leczenia pacjenci obserwowani byli przez okres do 28 dni od podania ostatniej dawki leku. Działania niepożądane oceniano zgodnie z kryteriami *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0*.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych o charakterze hematologicznym należały: trombocytopenia (88,7%), neutropenia (74,2%) oraz anemia (54,8%). Do niehematologicznych działań niepożądanych najczęściej raportowanych w badaniu należały: biegunka (72,6%), nudności (61,3%), zmęczenie (53,2%) oraz gorączka (50,0%).

Pacjenci byli poddawani badaniom czynności elektrycznej serca, a zmiany odcinka QT na elektrokardiogramie obserwowano tylko u jednego pacjenta (1,6%).

Działania niepożądane o charakterze hematologicznym, takie jak: trombocytopenia, neutropenia i anemia) występowały częściej wśród pacjentów, którzy otrzymywali panobinostat w rozszerzonej fazie badania niż w pierwszej fazie terapii. Co istotne, częstość występowania trombocytopenii o 3. lub 4. stopniu nasilenia wynosiła 66,7% w fazie rozszerzonej badania oraz 82,4% w pierwszej fazie eskalacji dawki. Wielu pacjentów (51,6%) poddanych zostało zabiegowi przetoczenia płytek krwi, jakkolwiek w przeciwieństwie do większości badań dotyczących bortezomibu, przetoczenie płytek krwi następowało w przypadku trombocytopenii o 4. stopniu nasilenia, przed redukcją dawki/zaprzestaniem stosowania panobinostatu lub bortezomibu.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Pomimo występowania trombocytopenii, incydenty krwawień były rzadkie i o niewielkim nasileniu (stopień 1. lub 2.). Trzech pacjentów doświadczyło krwawień o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Analiza zmian stężenia płytek krwi w trakcie leczenia wykazała, że na końcu każdego cyklu, poziom płytek krwi powracał do normy w większym stopniu w fazie rozszerzonej badania niż w fazie eskalacji dawki. W okresie obserwacji wynoszącym do 28 dni od podania ostatniej dawki leków zmarło 4 pacjentów; dwóch chorych zmarło z powodu szpiczaka mnogiego w pierwszej fazie leczenia, dwóch kolejnych zmarło w rozszerzonej fazie leczenia, odpowiednio z powodu urazu oraz udaru niedokrwiennego. Poważne (ang. *serious*) działania niepożądane wystąpiły u 56,5% wszystkich pacjentów. Do najczęściej raportowanych ciężkich działań niepożądanych należały: trombocytopenia (17,7%), gorączka (14,5%) oraz neutropenia (8,1%). Ciężkie przypadki infekcji obserwowano u 25,8% chorych.

Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z dalszego leczenia wystąpiły u 37,1% pacjentów. Do działań niepożądanych będących najczęstszą przyczyną wycofania pacjentów z pierwszej fazy badania były: trombocytopenia (n=4), jakkolwiek w drugiej fazie badania żadne zdarzenie związane z trombocytopenią nie stanowiło przyczyny rezygnacji z dalszej terapii. Inne działania prowadzące do zaprzestania leczenia obejmowały: astenię (n=3), obwodową neuropatię (n=3) oraz zawał mięśnia sercowego (n=2).

Niniejsze badanie kliniczne fazy Ib było pierwszym badaniem, w którym oceniano farmakokinetykę panobinostatu i bortezomibu w połączeniu z deksametazonem. Podsumowując, zastosowanie bortezomibu w czasie fazy eskalacji dawek wydawało się nie mieć wpływu na ekspozycję panobinostatu, natomiast zastosowanie deksametazonu w fazie rozszerzonej badania wiązało się z niewielkim obniżeniem ekspozycji panobinostatu, co mogło wynikać z umiarkowanej indukcji izoenzymów CYP3A4 przez deksametazon. Łączne wyniki wskazały, że wpływ połączenia panobinostatu, bortezomibu i deksametazonu na farmakokinetykę leków jest minimalny i dzięki temu nie wpływa ona niekorzystnie na skuteczność, jak i bezpieczeństwo zastosowanej terapii [12].

10.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PANOBINOSTATU

Wyniki otwartego badania II fazy o akronimie PANORAMA-2 wskazały, że chemioterapia oparta na panobinostacie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowana u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego opornego na bortezomib charakteryzuje się dobrą tolerancją [8]-[10]. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia należała trombocytopenia (63,6%), jakkolwiek jej wystąpienie nie wiązało się z koniecznością przerwania leczenia. Obserwowana w badaniu obwodowa neuropatia charakteryzowała się łagodnym nasileniem, a tylko u jednego pacjenta stwierdzono neuropatię o 3. stopniu nasilenia. Badanie o akronimie

PANORAMA-2 ugruntowało znaczenie panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu opornego na bortezomib szpiczaka mnogiego i wykazało, że schemat ten cechuje się profilem działań niepożądanych możliwych do opanowania [8]-[10].

Profil bezpieczeństwa panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oceniany w randomizowanym badaniu III fazy o akronimie PANORAMA-1 był porównywalny z wynikami otwartego badania II fazy [1]-[7]. Do działań niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia najczęściej raportowanych w grupie badanej należały: trombocytopenia (68%), neutropenia (35%), biegunka (25%), zmęczenie (24%) oraz obwodowa neuropatia (18%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 60% pacjentów z grupy stosującej panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz u 42% chorych przyjmujących placebo z bortezomibem i deksametazonem. Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do przerwania terapii panobinostatem należały: biegunka, obwodowa neuropatia, astenia/ zmęczenie, trombocytopenia oraz zapalenie płuc. Krwawienia o nasileniu 3-4 stopnia obserwowano u 4% oraz 3% pacjentów, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej.

Wyniki otwartego badania II fazy autorstwa Wolf i wsp. 2012 [27], w którym pacjenci z nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim (mediana wcześniejszych linii leczenia – 5) stosowali panobinostat w monoterapii, wykazały że najczęstsze działania niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia miały charakter toksyczności hematologicznej (neutropenia – 21,1%, trombocytopenia – 18,4%). W innym badaniu fazy Ia/II [30], w którym panobinostat stosowano w monoterapii u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami hematologicznymi, do istotnych klinicznie działań niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia należały: trombocytopenia (41,5%), zmęczenie (21%) oraz neutropenia (21%).

Podsumowując, panobinostat jest ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów, a do działań niepożądanych najczęściej raportowanych w badaniach klinicznych należały: trombocytopenia, neutropenia, zmęczenie, biegunka oraz zaburzenia elektrolitowe. Największą redukcję płytek krwi (nadir) obserwowano pomiędzy 12. a 15. dniem po rozpoczęciu każdego cyklu terapii. Dlatego też, terapie wielolekowe podawane są w cyklu 21-dniowym wraz z pominięciem panobinostatu w 3 tygodniu cyklu. Najbardziej istotnym klinicznie działaniem niepożądanim obserwowanym u pacjentów była biegunka. Ulotki informacyjne dla pacjentów stosujących panobinostat zawierają wyraźny komunikat o 25% ryzyku wystąpienia biegunki o nasileniu 3. lub 4. stopnia. Pacjenci stosujący terapię zawierającą panobinostat powinni być obserwowani pod kątem jakichkolwiek objawów biegunki i jak najszybciej otrzymać leki przeciwbiegunkowe, a jeśli to konieczne – przerwać stosowanie leku. Inne ostrzeżenie dla pacjentów dotyczy ryzyka wystąpienia ciężkich i zakończonych zgonem niedokrwienych incydentów sercowych, zmian w zapisie czynności bioelektrycznej serca (zmian w EKG) oraz ciężkich arytmii serca. Panobinostat opracowany pierwotnie jako preparat do podawania dożylnego wykazywał działanie wydłużające odcinek QTc i wywoływał arytmie serca, w związku z

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



czym rezygnowano z dożyłnej formy leku. Stosowanie panobinostatu w postaci doustnej może nadal wiązać się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń funkcji serca, jakkolwiek w przypadku formy doustnej ryzyko to zostało istotnie zredukowane w porównaniu z dożylnym podawaniem leku. Rekomenduje się wykonywanie badań EKG i ocenę poziomu elektrolitów przed rozpoczęciem terapii za pomocą panobinostatu i powtarzanie ich w trakcie leczenia. Jednocześnie zaleca się unikania stosowania jakichkolwiek innych leków wpływających na wydłużenie odcinka QT w badaniu elektrokardiograficznym [20].

Do innych ważnych kwestii, które powinny być brane pod uwagę w trakcie terapii należy dawkowanie panobinostatu u chorych z niewydolnością wątroby, a także interakcje lekowe. Niewydolność wątroby może wiązać się z ryzykiem zwiększonej ekspozycji na panobinostat. Redukcja osoczowego klirensu panobinostatu w przypadku łagodnej lub umiarkowanej niewydolności wątroby wynosiła odpowiednio 30% oraz 51%, a odpowiedni wzrost ekspozycji na lek wynosił 43% u chorych z łagodną niewydolnością oraz 105% w przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby. U pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby o łagodnym nasileniu, początkowa dawka panobinostatu powinna wynosić 15 mg, podczas gdy u chorych z umiarkowaną niewydolnością – 10 mg. Ciężka niewydolność wątroby stanowi przeciwwskazanie do terapii panobinostatem [20].

Stosowanie panobinostatu może wiązać się z istotnymi klinicznie interakcjami lekowymi wynikającymi z oddziaływania leku z izoenzymem CYP cytochromu P-450 oraz P-glikoproteiną. Panobinostat jest silnym substratem dla CYP3A4 oraz P-glikoproteiny, co prowadzi do potencjalnych interakcji z substancjami będącymi inhibitorami lub induktorami izoenzymu. Dawka panobinostatu powinna zostać empirycznie zredukowana do 10 mg w przypadku jednoczesnego stosowania leku oraz silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak azolowe preparaty przeciwgrzybiczne lub inhibitory proteazy. Co więcej, w trakcie terapii panobinostatem zaleca się unikanie przyjmowania soku grejpfrutowego, ale także owoców grejpfruta i karamboli zawierających związki będące inhibitorami izoenzymu CYP3A4. Dodatkowo, panobinostat jest umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP2D6, co wiąże się z potencjalnym ryzykiem podniesienia w surowicy krwi stężenia niektórych leków, takich jak np. leki przeciwdepresyjne, niektórych β -blokerów lub dekstrometofanu. Pacjenci poddani terapii zawierającej panobinostat powinni być regularnie monitorowani pod kątem jakichkolwiek potencjalnych interakcji międzylekowych [20].

Podsumowując, profil bezpieczeństwa panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest akceptowalny, a działania niepożądane związane z leczeniem są przewidywalne i relatywnie łatwe do opanowania dzięki zastosowaniu leczenia objawowego lub/i modyfikacji dawkowania.

11. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

11.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 raport (ang. *global value dossier*) dotyczących efektywności klinicznej panobinostatu w analizowanym wskazaniu klinicznym dostarczony przez Zamawiającego [17],
- 1 opracowanie (badanie) wtórne o charakterze metaanalizy sieciowej, w ramach którego przeprowadzono pośrednie porównanie efektywności klinicznej panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym lub/i lekoopornym szpiczakiem mnogim [18] (raport dostarczony przez Zamawiającego), [19] (abstrakt konferencyjny),
- 2 opracowania (badania) wtórne bez metaanalizy dotyczące zastosowania panobinostatu w leczeniu szpiczaka mnogiego [20], [21].

Wyniki pierwotnego badania klinicznego PANORAMA-1 przedstawione w raporcie [17] (wyniki raportowane w analizowanej subpopulacji pacjentów z nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy chemioterapii zawierające bortezomib i lek immunomodulujący), a także wyniki porównania pośredniego (panobinostat + bortezomib + deksametazon vs lenalidomid + deksametazon) przedstawione w opracowaniu (badaniu) wtórnym [18]-[19] zostały wykorzystane i omówione w odpowiednich rozdziałach niniejszej Analizy klinicznej.

Podsumowanie wyników i wniosków z uwzględnionych przeglądowych opracowań wtórnych bez metaanalizy [20], [21] zostało omówione poniżej, a częściowo także w innych fragmentach Analizy.

11.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W opracowaniu wtórnym [20] przedstawiono wszystkie aktualnie dostępne dowody naukowe wskazujące na skuteczność panobinostatu w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa panobinostatu stosowanego zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami wykazującymi aktywność w leczeniu szpiczaka mnogiego oceniano w szeregu badań, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 46. Podsumowanie badań klinicznych dotyczących zastosowania panobinostatu w leczeniu szpiczaka mnogiego [20].

Badanie	Projekt badania	Liczba pacjentów	Mediana wieku [lata]	Interwencja	Skuteczność	Działania niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia
DeAngelo	otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy Ia/II	6	-	panobinostat	ORR: 16,7%	Trombocytopenia (41,5%) Zmęczenie (21%) Neutropenia (21%)
Wolf	otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy II	38	61	panobinostat	ORR: 2,6%	Neutropenia (21,1%) Trombocytopenia (18,4%)
San-Miquel	otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy Ib	Faza eskalacji: 46 Faza rozszerzona: 15	62	panobinostat + bortezomib/ + deksametazon	Faza eskalacji: ORR: 52,9%. Faza rozszerzona: ORR: 73,3% (dawka MTD)	Faza eskalacji: Trombocytopenia (85,1%) Neutropenia (63,8%) Astenia (29,8%) Faza rozszerzona: Trombocytopenia (66,7%) Neutropenia (46,7%) Zmęczenie (20%)
Richardson	otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy II	55	61	panobinostat + bortezomib + deksametazon	ORR: 4,5% PFS: 5,4 miesiące OS: 17,5 miesiące	Trombocytopenia (63,6%) Biegunka (20%) Zmęczenie (20%) Neutropenia (14,6%)
San-Miguel	randomizowane z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem, fazy III	Grupa badana: 387 Grupa kontrolna: 381	63	panobinostat + bortezomib + deksametazon	PFS: 12 vs 8,1 miesiące; p=0,0001. OS: 33,6 vs 30,4 miesiące; p=0,26. ORR: 60,7% vs 54,6%; p=0,09.	Trombocytopenia (68%) Neutropenia (35%) Biegunka (25%) Zmęczenie (24%) Obwodowa neuropatia (18%)
Berdeja	otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy I/II	Faza eskalacji: 13 Faza rozszerzona: 31	66	panobinostat + karfilzomib	ORR: 67% PFS: 7,7 miesiące	Trombocytopenia (38%) Neutropenia (21%) Zmęczenie (11%)
Berenson	otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy I/II	40	65	panobinostat + melfalan	ORR: 7,5%	Neutropenia (30,8%) Trombocytopenia (23,1%)
Offidani	otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy II	31	73	panobinostat + melfalan + talidomid + prednizon	ORR: 38,5%	Neutropenia (71%) Trombocytopenia (35,5%)

MTD – dawka maksymalnie tolerowana. ORR – ang. *overall response rate*; ogólna odpowiedź na leczenie. OS – ang. *overall survival*; czas przeżycia całkowitego. PFS – ang. *progression-free survival*; czas przeżycia wolny od progresji.

Aktywność panobinostatu w monoterapii oceniano w badaniu fazy Ia/II, do którego włączono pacjentów z rozpoznaniem różnego rodzaju nowotworów hematologicznych, w tym ze szpiczakiem mnogim. Lek podawano trzy razy w tygodniu, w każdym tygodniu lub co 2 tygodnie w cyklu 28-dniowym. W oparciu o dane z fazy eskalacji dawkowania, dawki 40 mg oraz 60 mg panobinostatu były rekomendowane do stosowania w fazie rozszerzonej (odpowiednio, podanie co tydzień oraz co 2 tygodnie). U sześciu pacjentów ze szpiczakiem mnogim obserwowano umiarkowaną aktywność przeciwnowotworową, w tym u jednego chorego wykazano częściową odpowiedź na zastosowane leczenie. Do najbardziej istotnych działań niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia obserwowanych w badaniu należały: trombocytopenia, zmęczenie oraz neutropenia [30].

Efekty zastosowania panobinostatu w monoterapii analizowano także w badaniu II fazy obejmującym pacjentów z intensywnie leczonym nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim. Mediana liczby

wcześniejszych linii leczenia wynosiła 5. Panobinostat w dawce 2 mg podawano trzy razy w tygodniu, w każdym tygodniu 21-dniowego cyklu. Również w tym badaniu obserwowana aktywność panobinostatu była umiarkowana; jeden pacjent (2,6%) osiągnął częściową odpowiedź na leczenie, a kolejny chory (2,6%) – minimalną odpowiedź na leczenie. Należy jednak podkreślić, że odpowiedzi na leczenie były trwałe i utrzymywały się odpowiednio, 19 oraz 28 miesięcy. Analogicznie jak w badaniu DeAngelo i wsp. [30], najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi była toksyczność hematologiczna (neutropenia, trombocytopenia) [27].

Połączenie panobinostatu i bortezomibu u pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim oceniano w otwartym badaniu fazy Ib [12], którego wyniki z zakresu bezpieczeństwa terapii opisano w rozdziale 10.2. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na zastosowane leczenie wyniósł 52,9% oraz 73,3%, odpowiednio w fazie eskalacji dawkowania oraz fazie rozszerzonej badania. Ponadto, wśród pacjentów z MM opornym na bortezomib, parametr ORR wyniósł 26,3%, a 42,1% chorych osiągnęło co najmniej minimalną odpowiedź na leczenie [12].

Wyniki otwartego badania PANORAMA-2, jak i badania RCT III fazy o akronimie PANORAMA-1 zostały już szczegółowo opisane w głównej części niniejszej Analizy klinicznej.

Przeprowadzone wcześniej badania dotyczące zastosowania kombinacji panobinostatu i bortezomibu stanowiły przyczynek do zaprojektowania i rozpoczęcia badań, w których panobinostat stosowano w skojarzeniu z karfilzomibem będącym inhibitorem proteasomu drugiej generacji wykazującym aktywność w MM przy jednocześnie niższym ryzyku wystąpienia obwodowej neuropatii w porównaniu do bortezomibu.

Do badania fazy I/II włączono pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim po co najmniej jednej linii leczenia (mediana wcześniejszych rzutów leczenia wynosiła 5). Panobinostat podawany był doustnie w dniach: 1., 3., 5., 15., 17. oraz 19., a karfilzomib podawany był dożylnie w dniach: 1., 2., 8., 9., 15. oraz 16. cyklu 28-dniowego. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 67%, a wystąpienie korzyści klinicznej raportowano u 79% chorych. Wcześniejsze leczenie wydawało się nie wpływać na wystąpienie odpowiedzi na leczenie panobinostatem w skojarzeniu z karfilzomibem. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,7 miesięcy. Wystąpienie działań niepożądanych było przyczyną rezygnacji z dalszego leczenia w przypadku 9% pacjentów. Do działań niepożądanych najczęściej raportowanych w trakcie terapii należały: biegunka, nudności, wymioty oraz trombocytopenia [62].

W badaniach przeprowadzonych w hodowli komórek szpiczaka zaobserwowano, że panobinostat wykazuje aktywność synergistyczną z melfalanem będącym alkilującym lekiem cytostatycznym, stąd też zaprojektowano badanie kliniczne fazy I/II, w którym zastosowano połączenie panobinostatu z melfalanem [26]. Ze względu na kwestie toksyczności leczenia, schemat podawania i dawkowania obu

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



leków był kilkakrotnie modyfikowany w trakcie trwania badania, co ostatecznie doprowadziło do utworzenia i oceny 4 różnych schematów. Ogólnie, u 3 pacjentów obserwowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie (2 – bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie, 1 – częściowa odpowiedź na leczenie) w trakcie stosowania intensywnego schematu leczenia (panobinostat w dawce 20 mg trzy razy w tygodniu, melfalan w dawce 0,05 mg/kg w 1., 3. oraz 5. dniu cyklu), niemniej kosztem zwiększonej toksyczności. Następnie, pomimo zmniejszenia intensywności dawkowania leków, poza uzyskaniem lepszej tolerancji schematu nie raportowano odpowiedzi na zastosowane leczenie [26].

Ostatecznie, efekty kliniczne panobinostatu w skojarzeniu z melfalanem, talidomidem i prednizonem oceniano w badaniu II fazy obejmującym pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim. Z powodu istotnej klinicznie toksyczności zastosowanej terapii niemożliwe było określenie maksymalnej, tolerowanej dawki (MTD) w czasie gdy pacjenci otrzymywali panobinostat w zakresie dawek pomiędzy 10 mg a 15 mg. Toksyczność hematologiczna ograniczająca dawkowanie obejmowała neutropenię i trombocytopenię o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Ostatecznie, połączenie panobinostatu, talidomidu, melfalanu oraz prednizonu nie dostarczyło zachęcających wyników ze względu na znamienne toksyczność i jednocześnie brak istotnych korzyści klinicznych [25].

Celem opracowania (badania) wtórnego [21] był przegląd danych z zakresu farmakologii i mechanizmów działania leków stosowanych w terapii nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego, a także próba zdefiniowania najlepszych metod i schematów mogących poprawić wyniki leczenia choroby.

W celu odnalezienia odpowiednich dowodów naukowych przeszukano medyczną bazę danych PubMed w okresie od stycznia 1996 roku do marca 2013 roku z wykorzystaniem słów kluczowych, takich jak: „immunomodulatory drugs”, „proteasome inhibitors” oraz „relapsed/refractory multiple myeloma”. Wyszukiwanie ograniczono do randomizowanych badań klinicznych, ale nie zastosowano ograniczeń co do języka publikacji. Przegląd przeprowadzony w bazie PubMed uzupełniono także odpowiednim przeszukaniem bazy Embase, Web of Science oraz Cochrane Library.

Poniżej streszczono najważniejsze informacje z zakresu leków i schematów terapii nawrotowego lub/i opornego na leczenia szpiczaka mnogiego, jakie przedstawiono w opracowaniu [21].

1. Chemioterapia w połączeniu z przeszczepem

Zastosowanie konwencjonalnej wysokodawkowej chemioterapii jest długoletnią praktyką w ratunkowym leczeniu pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego. W przeszłości, stosowano różne schematy chemioterapii, takie jak m.in.: Protokół M2 (winkrystyna, cyklofosfamid, karmustyna, melfalan oraz steroidy), VAD (ciągła infuzja winkrystyny, adriamycyna, pulsacyjne dawkowanie wysokich dawek deksametazonu) lub VECD (winkrystyna, epirubicyna, cyklofosfamid oraz doustny

deksametazon). Wskaźniki ogólnych odpowiedzi na leczenie w wyniku zastosowania wysokodawkowej chemioterapii ratunkowej wynosiły od 30% do 60%, a śmiertelność związana była z intensywnością samej terapii.

Nawet w erze stosowania nowej, tzw. celowanej terapii przeciwnowotworowej, zastosowanie pojedynczej lub podwójnej autologicznej transplantacji komórek pnia (ASCT) pozostaje standardem w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów kwalifikujących się do wysokodawkowanej chemioterapii. Jakkolwiek nowe preparaty podawane w fazie indukcji i konsolidacji, a także w czasie leczenia podtrzymującego w ramach procedury ASCT pomagają w uzyskaniu 5-letniego przeżycia całkowitego, a także nawet 70% wskaźnika przeżyć bez progresji choroby.

Włączenie do terapii pierwszego rzutu nowych związków, takich jak leki immunomodulujące lub inhibitory proteasomu w istotny sposób wpłynęło na poprawę czasu przeżycia całkowitego poprzez osiągnięcie lepszych odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie czasu trwania remisji. Należy jednak zaznaczyć, że nie wszyscy pacjenci odpowiadają na nowe leki, a rozwój oporności w przypadku szpiczaka mnogiego jest powszechny.

2. Leki immunomodulujące

Talidomid był pierwszym preparatem, którego zastosowanie poprawiło wyniki leczenia nawrotowej/lekoopornej postaci szpiczaka. Lek ten hamuje angiogenezę mikrośrodowiska szpiku wywołując apoptozę komórek szpiczakowych. Lepsze wyniki leczenia uzyskuje się dzięki skojarzeniu talidomidu z innymi lekami, na przykład z lekiem cytostatycznym, jakim jest melfalan. Lenalidomid to pochodna talidomidu, który wykazuje silniejsze działanie niż lek macierzysty przy znacznie mniejszym działaniu toksycznym. Lenalidomid wykazuje działanie plejotropowe: immunomodulujące, antyangiogenne, antyproliferyacyjne oraz antyneoplastyczne, a także różne efekty przeciwzapalne. Lenalidomid jest wskazany do stosowania w leczeniu nieleczzonego uprzednio szpiczaka mnogiego u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu, a ponadto, w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Lenalidomid w odróżnieniu od talidomidu i bortezomibu nie wywołuje uszkodzenia nerwów i dlatego jest lekiem zalecanym przy wystąpieniu tego powikłania.

Trzecim lekiem immunomodulującym jest pomalidomid, który wykazuje wysoką aktywność przeciwszpiczakową oraz znacznie zredukowaną toksyczność względem talidomidu, a w skojarzeniu z deksametazonem zarejestrowany jest do stosowania u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.

3. Inhibitory proteasomu

Bortezomib jest pierwszym lekiem z klasy inhibitorów proteasomu (kompleks wieloenzymatyczny w komórkach), który wykazuje silną aktywność przeciwszpiczakową, zarówno w monoterapii, jak i w

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



połączeniu z innymi lekami. Poprzez hamowanie proteasomu i zaburzenie czynności licznych wewnątrzkomórkowych białek niezbędnych do prawidłowej funkcji komórki, bortezomib w konsekwencji hamuje ważne procesy odpowiedzialne za proliferację komórek szpiczakowych. Bortezomib został zarejestrowany do leczenia opornych/nawrotowych postaci szpiczaka, a także w leczeniu pierwszego rzutu choroby. Inhibitorem proteasomu drugiej generacji jest karfilzomib, który w połączeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem zaaprobowany został przez amerykańską agencję FDA w leczeniu nawrotowego szpiczaka mnogiego u chorych, którzy stosowali wcześniej 1-3 linie terapii.

Skojarzenie leków immunomodulujących z inhibitorami proteasomu zostało podyktowane wynikami badań molekularnych nad procesami wzrostu i przeżywania komórek szpiczaka, które wskazały na komplementarność/synergję mechanizmów działania obu klas leków, co z kolei redukuje ryzyko pojawienia się opornych klonów komórek szpiczakowych.

4. Inhibitory deacetylazy histonowej

Przedstawicielem nowej klasy leków przeciwszpiczakowych jest panobinostat będący interwencją ocenianą w ramach niniejszej Analizy klinicznej, a także worinostat znajdujący się w fazie badań klinicznych w zakresie leczenia szpiczaka mnogiego, a zarejestrowany jest aktualnie w leczeniu pierwotnego chłoniaka skóry.

5. Immunoterapia

Przeciwciała monoklonalne w leczeniu szpiczaka mnogiego znajdują się z fazy badań klinicznych. Jeden z preparatów – elotuzumab został zaaprobowany przez agencję FDA do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami u chorych z nawrotowym szpiczakiem mnogim.

6. Leki alkilujące

Bendamustyna jest lekiem przeciwnowotworowym łączącym strukturalne i funkcjonalne cechy leków alkilujących i analogów purynowych. Lek ten jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych lub/i terapii talidomidem lub bortezomibem. Ostatnie badania fazy I/II dotyczące zastosowania bendamustyny w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u chorych z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, a także połączenia bendamustyny, bortezomibu i deksametazonu wskazały na aktywność przeciwszpiczakową ww. schematów leczenia i jednocześnie ich relatywnie niską toksyczność.

7. Opieka wspomagająca

Terapia stosowana u chorych na szpiczaka ma na celu zapobieganie powikłaniom choroby nowotworowej i ich leczenie, jak również znoszenie działań niepożądanych spowodowanych samą terapią przeciwnowotworową, a tym samym poprawienie jakości życia pacjentom.

Podsumowując, pomimo lepszego poznania biologii szpiczaka mnogiego, identyfikacji czynników rokowniczych oraz wprowadzeniu nowych leków stosowanych w ramach tzw. terapii celowanej, choroba ta nadal pozostaje nieuleczalna. Jednocześnie, wcześniejsze standardy leczenia nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego oparte na stosowaniu kombinacji leków alkilujących, antracyklin oraz kortykosteroidów z lub bez procedury ASCT są zastępowane w praktyce klinicznej nowymi lekami o ukierunkowanym działaniu i istotnie poprawiającymi wyniki leczenia. Ponadto, połączenie ww. leków wykazujących odmienny mechanizm działania przeciwnowotworowego przyczynia się do wzrostu efektywności zastosowanego schematu leczenia oraz pokonania oporności na standardowe terapie [21].

12. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy terapii zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

Szpiczak mnogi, nazywany także szpiczakiem plazmocytowym jest wieloetapowo przebiegającą chorobą charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytoów w szpiku kostnym i wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty, które gromadzą się w surowicy krwi lub moczu. Najczęściej rozpoznawanym objawem choroby jest niedokrwistość, a do typowych cech klinicznych choroby należą także: hiperkalcemia, zmiany osteolityczne w kościach, niewydolność nerek, oraz zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji oraz obwodowej neuropatii [17], [28].

Szpiczak mnogi jest drugim pod względem częstości występowania na świecie nowotworem hematologicznym oraz stanowi 1% wszystkich rodzajów nowotworów oraz 10-15% wszystkich nowotworów hematologicznych na świecie [17].

Częstość występowania szpiczaka mnogiego szacowana jest na 1,5 na 100 000 osób na świecie, w tym u 2,6/ 100 000 osób w Europie oraz 3,6/ 100 000 osób w Stanach Zjednoczonych [17]. W Polsce, liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego wynosiła w 2010 roku ponad 1 200, z czego około 700 u

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



mężczyzn i około 600 u kobiet [63]. Szpiczak mnogi odpowiada za 1,5-2% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie [21].

W większości państw Unii Europejskiej 5-letnia zachorowalność na szpiczaka mnogiego oszacowana została na 1-2 na 10 000 osób, co spełnia kryterium definicji choroby rzadkiej (tj. występującej u 5 na 10 000 osób) [17].

Pomimo istotnych postępów w zakresie poznania mechanizmów leżących u podstaw choroby, wprowadzenia do lecznictwa nowych preparatów, takich jak leki immunomodulujące oraz inhibitory proteasomu, a także zrozumienia zjawiska oporności na leczenie, szpiczak mnogi nadal pozostaje chorobą nieuleczalną [17]. Pomimo, że mediana czasu przeżycia od rozpoznania choroby wynosząca w przybliżeniu 2-3 lata dwie dekady temu, uległa wydłużeniu do 7-10 lat, prawie wszyscy pacjenci doświadczają nawrotu choroby [63]. Przebieg leczenia szpiczaka mnogiego charakteryzuje się schematem naprzemiennych remisji oraz nawrotów. Podczas gdy większość pacjentów początkowo odpowiada na zastosowane leczenie pierwszego rzutu, jedynie 10% chorych osiąga długotrwałą remisję na okres dłuższy niż 10 lat, a większość pacjentów wymaga dalszego leczenia [17].

Rokowanie wśród pacjentów z chorobą oporną na terapię lekami immunomodulującymi lub inhibitorami proteasomu (np. bortezomib) jest złe, w tej grupie pacjentów jedynie około 22% chorych odpowiada na kolejny rzut leczenia, a wśród pacjentów odpowiadających na zastosowaną terapię mediana przeżycia wolnego od progresji jest krótsza niż 5 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi w przybliżeniu 9 miesięcy [28]. Wyniki ostatnich badań klinicznych wykazały, że u pacjentów z nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim mediana czasu przeżycia wolnego od progresji lub czasu do wystąpienia progresji wynosi od 2 do 11 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego zawiera się w przedziale 13-30 miesięcy [17].

Istnieje obecnie wielka potrzeba opracowania i wdrożenia nowych schematów leczenia, zawierających w szczególności leki o mechanizmie działania odmiennym do leków immunomodulujących i inhibitorów proteasomu, które wpłynęłyby na poprawę jakości i czasu trwania odpowiedzi na leczenie, a tym samym wydłużyły czas do wystąpienia progresji choroby, a także przeżycie chorych z nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim.

Preparatem należącym do nowej klasy leków przeciwszpiczakowych jest panobinostat (produkt leczniczy Farydak®), który jako pierwszy inhibitor klasy I, II i IV deacetylaz histonowych zarejestrowany został w leczeniu nawrotowego szpiczaka mnogiego u chorych stosujących wcześniej bortezomib i lek immunomodulujący. Lek ten wykazuje silną aktywność cytotoksyczną przeciw komórkom nowotworowym, a jednocześnie cechuje się minimalną toksycznością względem komórek prawidłowych. Panobinostat wykazywał aktywność w szeregu badań przedklinicznych dotyczących

leczenia nowotworów hematologicznych, takich jak ostra białaczka szpikowa, chłoniak skóry z limfocytów T, przewlekła białaczka szpikowa oraz szpiczak mnogi (plazmocytowy), jak i w przypadku nowotworów litych, m.in. w raku prostaty, piersi oraz trzustki. Wykazano także, że panobinostat działa synergistycznie z wieloma lekami stosowanymi w terapii szpiczaka mnogiego. Najmocniejsze dowody wskazujące na wysoką aktywność przeciwszpiczakową istnieją w przypadku połączenia panobinostatu z inhibitorami proteasomu, m.in. bortezomibem [20]. Co istotne, w przypadku połączenia panobinostatu z bortezomibem dzięki komplementarnym mechanizmom działania obu preparatów oczekuje się zmniejszenia ryzyka rozwoju oporności na bortezomib lub przywrócenia wrażliwości w przypadku istniejącej oporności na lek [17].

Europejska agencja EMA przyznała panobinostatowi status leku sierocego (ang. *Orphan Drug*), co stanowi odzwierciedlenie konieczności opracowania bardziej skutecznych metod leczenia pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim [17].

Schematy zawierające bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem oraz lenalidomid (lek immunomodulujący) z deksametazonem są najczęściej stosowaną terapią w Europie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej jeden schemat leczenia [17]. W opracowaniu wtórnym [17] przedstawiono wyniki badania dotyczącego zastosowania drugiej i trzeciej linii leczenia szpiczaka mnogiego w Zachodniej Europie, Japonii oraz USA. W Europie oraz Japonii najczęściej podawanym schematem u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej jeden lub dwa schematy był bortezomib z deksametazonem oraz lenalidomid z deksametazonem. Co więcej, niewielu pacjentów otrzymywało zarówno bortezomib jak i leki immunomodulujące w ramach tego samego schematu terapii. Jest to istotne, ponieważ rejestracja panobinostatu, zarówno w USA, jak i Unii Europejskiej ograniczona jest do stosowania u pacjentów, którzy poddani byli wcześniej leczeniu za pomocą co najmniej dwóch schematów zawierających bortezomib i lek immunomodulujący. Tak więc, większość pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej zarówno bortezomib i lek immunomodulujący będzie kwalifikować się do trójlekowej terapii opartej na panobinostacie [17].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne o najwyższym stopniu wiarygodności tj. randomizowane badanie III fazy z podwójnym zamaskowaniem o akronimie PANORAMA-1, do którego włączono pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej 1-3 linie leczenia. Wyniki ww. badania wykazały, że zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim prowadzi do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji względem schematu zawierającego bortezomib, deksametazon oraz placebo. Skuteczność kliniczna terapii stosowanej w grupie kontrolnej tj. bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (i placebo) pozostawała zgodna z obserwacjami w historycznej grupie pacjentów [51]. Korzystny wpływ badanej interwencji na czas przeżycia wolny od progresji został potwierdzony przez analizę wrażliwości oraz był spójny we wszystkich grupach wyodrębnionych według czynników

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



stratyfikacyjnych, jak i w innych analizowanych subpopulacjach chorych, co sugeruje że panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wykazuje istotne korzyści kliniczne niezależnie od rodzaju wcześniejszego leczenia oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów. Istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji było raportowane w kluczowej subpopulacji pacjentów, tj. wśród pacjentów stosujących uprzednio co najmniej 2 schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący (populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Farydak®), ale także w szeregu innych istotnych podgrup pacjentów obejmujących m.in. chorych z nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim, pacjentów otrzymujących wcześniej bortezomib, a także chorych, którzy stosowali uprzednio więcej niż 1 linię terapii. Ponadto, pomimo małej liczby pacjentów uniemożliwiającej wyciągnięcie konkretnych wniosków, uzyskane wyniki mogą sugerować, że terapia panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem może przynosić korzyści kliniczne u pacjentów obciążonych niekorzystnymi czynnikami predykcyjnymi. W populacji ogólnej, odsetek pacjentów, u których stwierdzono ogólną odpowiedź na leczenie był zbliżony w obu grupach, niemniej w subpopulacji pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej 2 schematy zawierające bortezomib i deksametazon w grupie otrzymującej panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem raportowano istotnie większy wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie niż w grupie kontrolnej. Zarówno w populacji ogólnej, jak i w analizowanej subpopulacji pacjentów, leczenie panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wiązało się z uzyskaniem istotnie większego odsetka całkowitych lub/i prawie całkowitych odpowiedzi na leczenie względem terapii bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem i placebo. Wyniki subanalizy przedstawionej w abstrakcie konferencyjnym [67] wykazały, że zarówno w ogólnej populacji, jak i w analizowanej subpopulacji pacjentów, którzy stosowali wcześniej bortezomib i lek immunomodulujący, zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wiązało się z 2-krotnym wzrostem częstości uzyskania dobrej jakości odpowiedzi na leczenie (\geq nCR lub \geq VGPR) względem bortezomibu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem i placebo. W obu populacjach pacjentów, dobra odpowiedź na leczenie wiązała się z wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji. Niniejsze wyniki pozostają zgodne z danymi z innych badań wskazującymi na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów z nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy osiągnęli co najmniej prawie całkowitą odpowiedź na zastosowane leczenie [53].

W grupie badanej otrzymującej panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem czas leczenia był krótszy, a częstość występowania działań niepożądanych była wyższa niż w grupie kontrolnej, w której zamiast panobinostatu podawano placebo.

Działania niepożądane o nasileniu 3. lub 4. stopnia oraz zaburzenia hematologiczne występujące częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej obejmowały: trombocytopenię, limfopenię, neutropenię, biegunkę oraz astenię i zmęczenie. Wyniki te odzwierciedlają częściowo nakładający się

profil toksyczności panobinostatu oraz bortezomibu. Pomimo, że ponad dwie trzecie pacjentów z grupy badanej doświadczyło trombocytopenii o 3. lub 4. stopniu nasilenia, odsetek chorych, którzy z tego powodu zrezygnowali z dalszego leczenia był niski i wynosił 2%. Trombocytopenia była działaniem niepożądanym odwracalnym i nie kumulującym się, a liczba płytek krwi normalizowała się na końcu każdego z cykli chemioterapii. Częstość występowania krwawień o 3. lub 4. stopniu nasilenia u pacjentów z grupy stosującej panobinostat była niska i wynosiła 4%, co pozostaje zgodne z wynikami raportowanymi w przypadku stosowania panobinostatu w monoterapii [55].

Działaniem niepożądanym często zgłaszanym przez pacjentów stosujących panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem była biegunka, która wystąpiła u 25% chorych, jakkolwiek tylko 3% chorych wycofanych zostało z dalszego leczenia z powodu biegunki o 3-4 stopniu nasilenia. Analiza częstości występowania biegunki w kohortach pacjentów stosujących różne dawki panobinostatu i bortezomibu w ramach badania fazy Ib [12] wykazała, że odsetek pacjentów raportujących biegunkę o 3. lub 4. stopniu nasilenia wzrastał po zwiększeniu dawki bortezomibu z 1 mg do 1,3 mg dwa razy w tygodniu, co sugeruje, że tolerancja analizowanego schematu może ulec poprawie dzięki modyfikacji dawkowania samego bortezomibu.

W badaniu PANORAMA-1, częstość występowania neuropatii obwodowej była zbliżona w obu grupach, a ryzyko rozwoju neuropatii o 3. lub 4. stopniu nasilenia w przypadku obu porównywanych grup było podobne do ryzyka raportowanego we wcześniejszym badaniu klinicznym dotyczącym dożylnego zastosowania bortezomibu, co wskazuje, że dodanie panobinostatu do schematu bortezomib + deksametazon nie zwiększa częstości występowania neutropenii 3. i 4. stopnia u chorych na szpiczaka plazmacytowego [51]. Częstość występowania neuropatii obwodowej u pacjentów otrzymujących panobinostat, bortezomib oraz deksametazon prawdopodobnie mogłaby zostać zredukowana w przypadku podskórnego podawania bortezomibu, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami *International Myeloma Working Group* z 2014 roku [56].

Zgodnie z praktyką kliniczną obowiązującą na początku trwania badania PANORAMA-1 bortezomib podawany był pacjentom drogą dożylną/2x tydzień przez 8 pierwszych cykli terapii, jakkolwiek nowe wytyczne kliniczne wskazały na zasadność podskórnego podania bortezomibu/1x tydzień, co wiąże się z bardziej korzystnym profilem bezpieczeństwa leku [56]. Należy podkreślić, że w badaniu PANORAMA-1, w czasie kolejnych 4 cykli terapii (cykle 9-12) bortezomib podawano dożylnie raz w tygodniu. Analiza profilu bezpieczeństwa terapii u pacjentów, którzy ukończyli 9-12 cykli leczenia wykazała, że częstość występowania działań niepożądanych o jakimkolwiek lub o 3-4 stopniu nasilenia była dużo niższa w trakcie 4 ostatnich cykli niż w czasie pierwszych 8 cykli leczenia. Jedynymi działaniami niepożądanymi o nasileniu 3-4 stopnia u $\geq 5\%$ chorych poddanych terapii panobinostatem w cyklach 9-12 była: biegunka (8,8% vs 25,5% w cyklach 1-8), trombocytopenia (5,9% vs 47,1% w cyklach 1-8) oraz neutropenia (12,7% vs 21,6% w cyklach 1-8) [17]. Powyższe obserwacje wskazują, że zmniejszenie częstotliwości dożylnego podawania bortezomibu w badaniu PANORAMA-1 wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia toksyczności zarówno hematologicznej, jak i niehematologicznej.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Jednocześnie, wyniki badań dotyczących bortezomibu stosowanego dożylnie lub podskórnie [61], [68] wskazują na taką samą skuteczność inhibitora proteasomu i zdecydowanie lepszą tolerancję leczenia w przypadku podskórnej drogi podania.

Zastosowanie bortezomibu zgodnie z nowymi standardami postępowania terapeutycznego w szpiczaku mnogim zalecającymi podskórne podawanie leku, powinno więc zwiększyć tolerancję analizowanego schematu zawierającego panobinostat, bortezomib i deksametazon, co potencjalnie może wpłynąć na wydłużenie czasu trwania leczenia oraz poprawę jego efektów.

Analiza elektrokardiogramu w badaniu PANORAMA-1 [1]-[7] potwierdziła wyniki uzyskane w ramach wcześniejszych badań klinicznych [8], [12], które wskazywały na relatywnie niską częstość występowania przypadków wydłużenia odcinka QT w wyniku stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

Ryzyko zgonu w trakcie trwania badania w obu grupach znajdowało się w przedziale przewidzianym dla chorych z nawrotowym lub lekoopornym szpiczakiem mnogim.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa schematu zawierającego panobinostat, bortezomib oraz deksametazon raportowany w badaniu RCT [1]-[7] pozostawał zgodny z obserwacjami z badania fazy Ib [8] oraz badania fazy II [12], a w większości przypadków, dzięki zastosowaniu odpowiedniego leczenia objawowego lub/i modyfikacji dawkowania zarówno panobinostatu, jak i bortezomibu raportowane działania niepożądane były możliwe do opanowania.

Randomizowane badanie o akronimie PANORAMA-1 [1]-[7] było pierwszą próbą kliniczną dokumentującą istotne statystycznie oraz klinicznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim poddanych leczeniu za pomocą epigenetycznego modulatora takiego jak inhibitor deacetyazy tj. panobinostatu, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. W badaniu klinicznym III fazy [57], do którego włączono pacjentów z nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim raportowano istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji w wyniku terapii innym inhibitorem deacetyazy – worinostatem w skojarzeniu z bortezomibem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu podawanego z placebo. Z drugiej strony, mediany czasu przeżycia wolnego od progresji były relatywnie krótkie (7,63 vs 6,83 miesiące; HR=0,77; 95% CI: 0,64; 0,94; p=0,01), a raportowana korzyść kliniczna nie była spójna w analizowanych podgrupach chorych, co nie pozwoliło badaczom wyciągnąć jednoznacznych wniosków co do klinicznego znaczenia obserwowanych wyników. Odmienne wyniki w badaniach III fazy dotyczących stosowania worinostatu oraz panobinostatu mogły

wynikać z różnic odnośnie projektu badań, takich jak np. stosowanie deksametazonu w badaniu PANORAMA-1 lub różnic w zakresie właściwości obu inhibitorów deacetylazy, takich jak m.in. większa aktywność panobinostatu w stosunku do deacetylazy histonowej lub jego dłuższym okresem półtrwania.

PANORAMA-1 jest jednym z pierwszych badań III fazy, w którym wykazano korzyści kliniczne w wyniku zastosowania schematu trójlekowego w stosunku do kombinacji dwóch leków stosowanych u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim. We wcześniejszym badaniu obejmującym pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych [58], zastosowanie bortezomibu w skojarzeniu z talidomidem oraz deksametazonem istotnie zwiększyło skuteczność leczenia w porównaniu do dwulekowej terapii talidomidem i deksametazonem.

Jak podkreślają autorzy, wyniki badania PANORAMA-1 [1] są godne uwagi w kontekście istniejącej praktyki klinicznej i poszukiwań nowych, efektywnych schematów terapeutycznych w leczeniu nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego. Aktywność w nawrotowym i lekoopornym szpiczaku mnogim udokumentowano w przypadku m.in. leków immunomodulujących, takich jak np. lenalidomid oraz pomalidomid, a także inhibitora proteasomu drugiej generacji tj. karfilzomibu. Wykazano, że kombinacje tych leków są skuteczne u pacjentów, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni [48], [50], [59], [60]. Wyżej wymienione leki nowej generacji charakteryzują się ponadto akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim poddanych terapii karfilzomibem w ramach badania II fazy [60] należały: zmęczenie (49%), anemia (46%), nudności (45%) oraz trombocytopenia (39%). Działania niepożądane u chorych z nawrotowym lub lekoopornym szpiczakiem mnogim raportowane w badaniu klinicznym fazy III [59] dotyczącym zastosowania pomalidomidu w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu względem wysokich dawek deksametazonu w monoterapii obejmowały: infekcje i infestynacje (68%), anemię (52%), neutropenię (51%), zmęczenie (34%) oraz trombocytopenię (30%).

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższym poziomie wiarygodności, w których oceniano efektywność kliniczną panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do schematów: talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem, w analizowanym wskazaniu klinicznym. W rejestrze badań klinicznych (www.clinicaltrial.gov) także nie odnaleziono żadnych badań planowanych lub będących w toku i dotyczących stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w których zastosowano komparatory inne niż bortezomib, deksametazon i placebo. Nie zidentyfikowano także żadnych badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego efektów

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



klinicznych analizowanego schematu terapii względem wybranych komparatorów.

Niemniej, na podstawie raportu dostarczonego przez Zamawiającego [18] możliwe było oszacowanie skuteczności klinicznej panobinostatu podawanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu z lenalidomidem stosowanym z deksametazonem w zbliżonej populacji pacjentów.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazały, że czas przeżycia wolny od progresji i czas przeżycia całkowitego były porównywalne dla panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem i lenalidomidu podawanego z deksametazonem, zarówno w ogólnej populacji pacjentów, jak i w analizowanej subpopulacji z nawrotowym/ opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej 2-3 linie leczenia. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi raportowano także w przypadku odsetka całkowitych/ prawie całkowitych odpowiedzi na leczenie, jak i czasu do wystąpienia progresji w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim.

Należy jednak podkreślić, że pomimo dokładnego dostosowania charakterystyk pacjentów, przeprowadzenie porównania pośredniego (ang. *matching adjusted indirect comparison*) na podstawie wyników subanaliz z badań PANORAMA-1, MM-009 i MM-010, możliwe było tylko dla subpopulacji chorych, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia, ale niekoniecznie zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, co jednak w pełni nie odpowiada populacji docelowej określonej we wskazaniu rejestracyjnym panobinostatu. Niemniej, ze względu na brak jakichkolwiek innych badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, wyniki oceny skuteczności klinicznej panobinostatu stosowanego z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (oszacowane w ramach metaanalizy sieciowej) stanowią jedyne, aktualnie dostępne opracowania w tym zakresie.

Wyżej opisane porównanie pośrednie interwencji wnioskowanej z lenalidomidem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem przeprowadzone przez autorów opracowania [18], pomimo pewnych ograniczeń zostało zaakceptowane przez Komitet Oceniający (ang. *Appraisal Committee*) działający przy brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) i wraz z wynikami subanaliz z badania *head-to-head* o akronimie PANORAMA-1, stało się podstawą do wydania pozytywnej rekomendacji [65] odnośnie zasadności stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. **Jednocześnie, Komitet Oceniający przy NICE uznał lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem za najbardziej odpowiedni komparator do porównania z ocenianą interwencją w tym wskazaniu klinicznym [65].**

Dodatkowo, należy podkreślić, że wyniki innych porównań pośrednich przedstawionych w opracowaniu [18] wykazały, że parametr HR dla czasu przeżycia wolnego od progresji był wyższy dla wszystkich komparatorów uwzględnionych w metaanalizie sieciowej, tj. lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem, bortezomibu w skojarzeniu z doksorubicyną, deksametazonu w monoterapii oraz bortezomibu w monoterapii, co wskazuje że panobinostat stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem charakteryzuje się najniższym ryzykiem progresji lub zgonu wśród ww. schematów leczenia. Ponadto, iloraz szans (OR) osiągnięcia całkowitej/ prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie również pozostawał najwyższy wśród chorych z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim otrzymujących schemat leczenia zawierający panobinostat, bortezomib i deksametazon. W porównaniu do bortezomibu w monoterapii, stosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wiązało się dodatkowo z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i czasu do wystąpienia progresji (TTP) w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim [18].

Z kolei, oszacowanie efektów klinicznych wnioskowanej interwencji (panobinostat+bortezomib+deksametazon) względem schematów: talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem jest niemożliwe ze względu na brak odpowiednich doniesień naukowych umożliwiających bezpośrednie, jak i pośrednie (a także zestawienie wyników) porównanie ww. schematów leczenia nawrotowego lub nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u chorych, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

Schematy leczenia nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego, takie jak: talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem oraz bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem, zostały wybrane za najbardziej odpowiednie/ najważniejsze komparatory (technologie opcjonalne) do porównania z panobinostatem stosowanym w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu, przede wszystkim na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów z 6 ośrodków medycznych w Polsce (por. dokument Analiza problemu decyzyjnego [36]). W ramach niniejszej Analizy klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pomiędzy panobinostatem stosowanym w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, a wskazanymi powyżej schematami leczenia nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego, co pozwoli na wykazanie efektywności analizowanej terapii w odniesieniu do istniejącej praktyki klinicznej. W dokumencie APD podkreślono, że możliwość przeprowadzenia porównania efektywności panobinostatu względem sugerowanych przez ekspertów schematów leczenia będzie uzależniona od dostępności i jakości badań odnalezionych w ramach wyszukiwania. Po przeprowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych, zarówno *head-to-head*, jak i

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



badania potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, mając na uwadze ograniczenia uwarunkowane dostępnością badań klinicznych uwzględniających analizowaną populację pacjentów, przeprowadzono dodatkowe przeszukanie baz danych umożliwiające identyfikację badań klinicznych z grupą kontrolną oceniających jakiegokolwiek schemat zawierający bortezomib, lenalidomid lub bendamustynę w terapii nawrotowego i/lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego w trzeciej lub kolejnej linii leczenia (por. rozdz. 17.1.1.). W wyniku kolejnego, dodatkowego przeszukania trzech głównych medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań z grupą kontrolną spełniających określone kryteria w odniesieniu do populacji pacjentów (tj. poddanych trzeciej lub kolejnej linii leczenia). Należy podkreślić, że ramach badań klinicznych o akronimach: MM-009 i MM-010 [48]-[50], DOXIL-MMY-3001 [53] oraz APEX [51], które wcześniej zostały uwzględnione w metaanalizie sieciowej opisanej w opracowaniu wtórnym [18]-[19], jak i w badaniach [58], [66] również nie przeprowadzono subanaliz w wyodrębnionej grupie pacjentów, którzy stosowali wcześniej ≥ 2 linie leczenia, za wyjątkiem subanalizy wyników badań MM-009 i MM-010 opisanej w publikacji [64].

Dwa badania kliniczne odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych i włączone do bieżącej analizy stanowiły odpowiednio: badanie eksperymentalne z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem fazy III o akronimie PANORAMA-1 (podtyp IIA według klasyfikacji doniesień naukowych) [1]-[7] oraz otwarte badanie bez grupy kontrolnej fazy II o akronimie PANORAMA-2 (podtyp IVC według klasyfikacji doniesień naukowych) [8]-[10]. Badanie RCT uzyskało 4 punkty w 5-stopniowej skali Jadad, m.in. ze względu na zastosowanie randomizacji ze stratyfikacją. Wyżej wymienione badanie zaprojektowano jako *superiority* weryfikujące hipotezę o wyższości jednej interwencji nad drugą.

W skali GRADE poziom dowodów naukowych z badania [1]-[7] określono jako wysoki (w stopniu A według trzystopniowej skali A-B-C) ze względu na zastosowanie randomizacji, zamaskowania oraz wielośrodkowy charakter badania. Z kolei, poziom dowodów naukowych z badania [8]-[10] określono jako średni ze względu na brak randomizacji (poziom dowodów naukowych – B), a jego jakość metodologiczną i jakość raportowanych wyników oceniano odpowiednio na niską i średnią. Należy zaznaczyć, że uwzględnione badania o niższej wiarygodności [8]- [10], [12] nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej. W przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

W randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie PANORAMA-1 stanowiącym podstawę do rejestracji produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (tak zwane wyniki pośrednie przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej),

m. in.: czas przeżycia wolny od progresji – PFS (główny, pierwszorzędowy punkt końcowy badania), wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie – ORR, w tym całkowitej, prawie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia całkowitego – OS, a także jakość życia związana ze zdrowiem – HRQoL [na podstawie badań kwestionariuszowych].

Należy podkreślić, że w badaniu PANORAMA-1 zastosowano rygorystyczne metody analizy czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i stopnia odpowiedzi na zastosowane leczenie. Podstawę pierwotnej analizy parametru PFS oraz ORR stanowiły wyniki raportowane przez lekarzy/badaczy prowadzących i nadzorujących przebieg badania klinicznego [ocena w sposób zamaskowany], ale także przez niezależny panel ekspertów klinicznych (ang. *independent review committee*) – bez konsultacji z badaczami i bez poznawania ich wcześniejszej oceny.

Jak podkreślono w publikacji [54], w erze stosowania terapii celowanych, jakość odpowiedzi na leczenie związana jest bezpośrednio z kontrolą choroby oraz przeżywalnością pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego.

Z kolei, czas przeżycia całkowitego, który stanowi niejako standard w ocenie skuteczności klinicznej terapii onkologicznych i ma największe znaczenie kliniczne dla samych pacjentów był drugorzędowym punktem końcowym analizowanym w badaniu. Zmiana parametru OS z pierwszorzędowego na drugorzędowy punkt końcowy była podyktowana wynikami publikacji agencji *Food and Drug Administration* oraz *American Society of Clinical Oncology*, które wskazały, że zastosowanie kolejnej aktywnej terapii po rozpoznaniu nawrotu choroby może wpływać na rzeczywisty czas przeżycia całkowitego, a tym samym parametr PFS wydaje się w tym przypadku bardziej wiarygodnym narzędziem w analizie porównawczej [69], [70].

Oceniana w ramach niniejszej analizy populacja pacjentów obejmowała przede wszystkim pacjentów dorosłych z nawrotowym lub/i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Farydak® [13]. Wyżej zdefiniowana, docelowa populacja pacjentów wyodrębniona została z ogólnej populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego PANORAMA-1 [1]-[7], tj. pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy poddawani byli wcześniej 1-3 liniom leczenia, bez rozpoznanej oporności na bortezomib. Jednocześnie, w badaniu II fazy o akronimie PANORAMA-2 uwzględnieni zostali pacjenci z nawrotowym szpiczakiem mnogim lub MM opornym na bortezomib (tj. w przypadku gdy progresja choroby nastąpiła w czasie 60 dni od ostatniej terapii zawierającej bortezomib), którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym terapię zawierającą lek immunomodulujący. Należy jednak podkreślić, że panobinostat wskazany został do stosowania u pacjentów otrzymujących uprzednio bortezomib, a jednocześnie wskazanie rejestracyjne nie wyklucza pacjentów z opornością na lek, pomimo, że kryterium wykluczenia z badania rejestracyjnego była m.in. oporność na bortezomib. Niemniej, wyżej opisana subpopulacja pacjentów

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



z badania RCT [1]-[7], z nawrotowym lub/i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący poddana ocenie w ramach niniejszej analizy, stanowi docelową grupę chorych, która uwzględniona będzie w proponowanym Programie lekowym NFZ [36], przy czym leczenie panobinostatem potencjalnie byłoby zasadne w przypadku pacjentów, którzy nie mieli oporności na bortezomib w ostatniej linii przed rozpoczęciem terapii panobinostatem.

Można zatem uznać, że subpopulacja oceniana w wiarygodnym badaniu fazy III w pełni odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Co więcej, efekty kliniczne interwencji wnioskowanej względem drugiego z komparatorów – lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem określone były za pomocą porównania pośredniego w populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej 2-3 linie leczenia, lecz niekoniecznie zawierające bortezomib i/lub lek immunomodulujący [18]-[19]. W tym przypadku reprezentatywność analizowanej populacji pozostaje umiarkowana.

Należy także zaznaczyć, że w niniejszej analizie przedstawiono także efekty kliniczne stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania PANORAMA-1. W tej populacji, u ponad połowy pacjentów (57,2%) przeprowadzono wcześniej przeszczepienie komórek macierzystych, a 62,8% pacjentów doświadczyło nawrotu choroby po wcześniejszym zastosowaniu leczenia [np. melfalanem u 79,6%, deksametazonem u 81,1%, talidomidem u 51,2%, cyklofosfamidem u 45,3%, bortezomibem u 43,0%, bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem u 37,8%, lenalidomidem u 20,4%]. U ponad jednej trzeciej (35,8%) pacjentów stwierdzono nawrót i oporność choroby na wcześniejsze leczenie [13].

Co istotne, analizę bezpieczeństwa stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w oparciu o badanie kliniczne PANORAMA-1 przeprowadzono dla ogólnej populacji pacjentów.

W ramach niniejszej analizy opisano także efektywność kliniczną schematu zawierającego panobinostat, bortezomib i deksametazon u pacjentów z nawrotowym i opornym na bortezomib szpiczakiem mnogim – na podstawie badania II fazy o akronimie PANORAMA-2. W odniesieniu do ww. badania należy podkreślić, że obserwowane wyniki stanowią dodatkowe potwierdzenie synergistycznego działania panobinostatu i bortezomibu, a szczególnie założeń odnośnie przywrócenia w trakcie trójlekowej terapii wrażliwości na bortezomib u intensywnie leczonych chorych i przełamania oporności na bortezomib.

W randomizowanym badaniu PANORAMA-1 pacjenci otrzymywali panobinostat (w dawce 20 mg doustnie raz na dobę, trzy razy w tygodniu, według schematu dawkowania z 2 tygodniami leczenia i 1 tygodniem przerwy) w skojarzeniu z bortezomibem (w dawce 1,3 mg/m² we wstrzyknięciu dożylnym) i deksametazonem (doustnie w dawce 20 mg). Leczenie podawano przez maksymalnie 16 cykli. Schemat podawania i dawkowania panobinostatu zastosowany w badaniu RCT włączonym do analizy był zgodny z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Farydak[®]. **Zatem, reprezentatywność interwencji była wysoka ze względu na testowanie efektywności klinicznej odpowiedniego schematu podawania panobinostatu, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym do stosowania preparatu Farydak[®] w analizowanym wskazaniu klinicznym.**

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej o najwyższym stopniu wiarygodności jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

Podsumowując, wyniki randomizowanego badania o akronimie PANORAMA-1 wykazały, że panobinostat – lek o innowacyjnym mechanizmie działania, stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wpływa na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w tym w populacji chorych, którzy stosowali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym terapię bortezomibem i lekiem immunomodulującym. Łącznie z wynikami badania II fazy o akronimie PANORAMA-2 wskazującymi na skuteczność schematu zawierającego panobinostat, bortezomib i deksametazon w leczeniu szpiczaka mnogiego opornego na bortezomib, wyniki badania III fazy (PANORAMA-1) potwierdzają hipotezę o znaczeniu zahamowania deacetylazy histonowej i wskazuje, że panobinostat może stanowić istotne narzędzie w leczeniu pacjentów z nawrotową/ lekooporną postacią szpiczaka mnogiego.

13. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

- dotychczas (grudzień 2015 rok) zakończono i opublikowano tylko jedno badanie RCT cechujące się najwyższym stopniem wiarygodności (o akronimie PANORAMA-1), w którym oceniano efekty kliniczne panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do schematu zawierającego bortezomib, deksametazon i placebo u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej 1-3 linie leczenia [1]-[7],

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



- wyniki z zakresu efektywności klinicznej analizowanego schematu leczenia w badaniu o akronimie PANORAMA-1 dotyczące populacji docelowej tj. zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu Farydak®, a więc raportowane w subpopulacji pacjentów z nawrotowym lub/i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy zawierające bortezomib i lek immunomodulujący opisane zostały w oparciu o dane przedstawione w publikacji dostępnej *online* [4], w opracowaniu wtórnym dostarczonym przez Zamawiającego [17], a także częściowo – w abstrakcie konferencyjnym [3],
- w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności oceniających efekty kliniczne panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do zastosowania schematów zawierających: talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem lub bendamustynę w skojarzeniu z prednizonem w analizowanym wskazaniu klinicznym,
- ponowne wyszukiwanie badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego/zestawienia efektów klinicznych interwencji wnioskowanej względem wybranych komparatorów tj. talidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz bendamustyny stosowanej w skojarzeniu z prednizonem w analizowanej populacji chorych ze szpiczakiem mnogim nie przyniosło oczekiwanych rezultatów; otrzymano natomiast opracowanie wtórne, w którym przedstawiono wyniki pośredniego porównania skuteczności klinicznej panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym lub/i lekoopornym szpiczakiem mnogim,
- ze względu na brak jakichkolwiek dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednio, jak i pośrednio (a także zestawienie wyników), oszacowanie efektywności interwencji wnioskowanej względem schematów: talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem stosowanych w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u chorych, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, pozostaje aktualnie niemożliwe,
- porównanie pośrednie o charakterze metaanalizy sieciowej, jakie przeprowadzono pomiędzy panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, a lenalidomidem stosowanym z deksametazonem, charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością,
- wyniki pośredniego porównania skuteczności klinicznej interwencji wnioskowanej względem lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem opisane zostały na podstawie dostępnego opracowania wtórnego [18], co dodatkowo obniża ich wiarygodność,
- w ramach porównania pośredniego, w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia, analizowano

takie punkty końcowe jak: czas przeżycia wolny od progresji, czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji oraz wskaźnik całkowitych/ prawie całkowitych odpowiedzi na leczenie (w ramach analizy pierwszorzędowej opartej na podstawowych zasadach wykonywania porównań pośrednich [42]),

- jednym z ograniczeń pierwszorzędowego podejścia w przeprowadzonym porównaniu pośrednim pozostaje fakt, że niepewność co do oszacowanej, relatywnej wielkości efektu klinicznego może być duża w przypadku znacznej „odległości” pomiędzy schematem panobinostat + bortezomib + deksametazon, a wybranym komparatorem (tj. dużej ilości połączeń pomiędzy dowodami naukowymi dotyczącymi badanego schematu, tzw. wspólnego komparatora i wybranego komparatora w diagramie metaanalizy sieciowej). Innym ograniczeniem analizy pierwszorzędowej jest to, iż opiera się ona wyłącznie na zagregowanych danych z różnych badań klinicznych, podczas gdy różnice w zakresie wyjściowych charakterystyk populacji mogą wpływać na wyniki porównania pośredniego. Jednocześnie, nie wszystkie różnice w charakterystyce pacjentów mogą zostać dostosowane (adjustowane) w porównaniu pośrednim dzięki zastosowaniu relatywnych parametrów do pomiaru efektów klinicznych,
- w związku z powyższymi ograniczeniami, autorzy opracowania [18] przeprowadzili drugorzędowe porównanie pośrednie, w którym różnice pomiędzy badaniami klinicznymi starano się jak najbardziej dostosować poprzez naśladowanie randomizacji. Zastosowano dwie modyfikacje: dostosowanie do kryteriów selekcji pacjentów do obu badań, a także dostosowanie do selekcji pacjentów oraz charakterystyki wyjściowej populacji chorych,
- **w ramach drugorzędowego porównania pośredniego możliwe było wyodrębnienie tylko subpopulacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia (niekoniecznie zawierające bortezomib lub/i lek immunomodulujący), a więc porównanie pośrednie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu stosowanego z deksametazonem dotyczyło populacji bardzo zbliżonej do tej odpowiadającej wskazaniu rejestracyjnemu produktu leczniczego Farydak[®], jakkolwiek nie identycznej,**
- **porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji z lenalidomidem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w wyodrębnionej subpopulacji pacjentów zostało przeprowadzone tylko w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego,**
- autorzy porównania pośredniego nie przeprowadzili oceny profilu bezpieczeństwa schematu zawierającego panobinostat, bortezomib i deksametazon w pośrednim porównaniu do lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

- zidentyfikowane badanie fazy Ib [12], jak i badanie II fazy o akronimie PANORAMA-2 [8]-[10] były próbami klinicznymi przeprowadzonymi bez grupy kontrolnej i obejmowały małą liczbę pacjentów (15 pacjentów stosujących dodatkowo deksametazon w fazie rozszerzonej badania [12] oraz 55 pacjentów w badaniu fazy II [8]-[10]),
- wyniki badania fazy Ib [12] opisane zostały tylko w kontekście dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa panobinostatu stosowanego z bortezomibem w różnym schemacie dawkowania i deksametazonem dołączonym w drugiej części badania.

14. WNIOSKI KOŃCOWE

A. Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników badania RCT o akronimie PANORAMA-1 wykazała, że zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo w populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wycofania z badania z powodu progresji choroby,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wycofania z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych,
- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji,
- brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie,
- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na zastosowane leczenie,
- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji,
- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem okresu czasu wolnego od leczenia (TFI),
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka zgonu związanego z progresją choroby, a także zgonu z innych przyczyn w czasie trwania leczenia.

B. Wyniki badania o akronimie PANORAMA-1 wykazały, że zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej 1-3 linie leczenia, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wycofania z badania z powodu progresji choroby,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wycofania z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych,
- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji,
- brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego,
- brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej (tj. częściowej lub lepszej) odpowiedzi na leczenie,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem uzyskania minimalnej odpowiedzi na leczenie,
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, a także w zakresie ryzyka wystąpienia choroby progresywnej,
- brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (>częściowa odpowiedź),
- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie (>częściowa odpowiedź),
- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do rozpoznania pierwszej progresji, nawrotu choroby lub zgonu z powodu szpiczaka mnogiego, w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy [1]-[7].

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 47. Zestawienie wyników badania RCT o akronimie PANORAMA-1 dotyczących oceny skuteczności klinicznej panobinostatu względem placebo (stosowanych w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.

[Ref.]	Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Populacja pacjentów, którzy stosowali wcześniej co najmniej 2 schematy terapii zawierające bortezomib i lek immunomodulujący				
[3], [4], [17]	Czas przeżycia wolny od progresji	HR=0,47 [0,32; 0,72]	<0,05	Istotna statystycznie różnica między grupami
	Czas przeżycia całkowitego	HR=0,76 [0,48; 1,21]	>0,05	Brak istotnej różnicy między grupami
	Ogólna odpowiedź na leczenie	RB=1,50 [1,07; 2,14]	<0,05	Istotna statystycznie różnica między grupami
	Całkowita lub prawie całkowita odpowiedź na leczenie	RB=2,70 [1,16; 6,41]	<0,05	
	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	brak danych	<0,05	
	Czas do wystąpienia progresji	brak danych	<0,05	
	Okres czasu wolny od leczenia	brak danych	<0,05	
Ogólna populacja pacjentów, którzy stosowali wcześniej 1-3 linie leczenia				
[1], [3]	Czas przeżycia wolny od progresji	HR=0,63 [0,52; 0,76]	<0,05	Istotna statystycznie różnica między grupami
	Czas przeżycia całkowitego	HR=0,94 [0,78; 1,14]	>0,05	Brak istotnej różnicy między grupami
	Ogólna odpowiedź na leczenie (częściowa lub lepsza)	RB=1,11 [0,98; 1,26]	>0,05	
	Całkowita lub prawie całkowita odpowiedź na leczenie	RB=1,75 [1,33; 2,33]	<0,05	Istotna statystycznie różnica między grupami
	Całkowita odpowiedź na leczenie	RB=1,88 [1,15; 3,08]	<0,05	
	Prawie całkowita odpowiedź na leczenie	RB=1,68 [1,16; 2,45]	<0,05	
	Częściowa odpowiedź na leczenie	RB=0,85 [0,70; 1,03]	>0,05	Brak istotnej różnicy między grupami

HR - ang. *Hazard Ratio*; RR - ang. *Relative Risk*; RB - ang. *Relative Benefit*.

C. Analiza profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie wyników badania RCT o akronimie PANORAMA-1 przede wszystkim w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej 1-3 linie leczenia. Podsumowując:

- o terapia panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem była ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów, a przewidywalny profil bezpieczeństwa schematu pozwalał na kontrolowanie występujących działań niepożądanych poprzez modyfikację dawki lub chwilowe przerwanie/ przesunięcie terapii,
- o do najczęściej raportowanych działań niepożądanych o charakterze niehematologicznym o 3. lub 4. stopniu nasilenia i związanych z terapią opartą na panobinostacie należały: biegunka, astenia i zmęczenie, jednakże rzadko stanowiły one przyczynę hospitalizacji lub rezygnacji z dalszego leczenia,
- o terapia panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie wiązała się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia obwodowej neuropatii o 3. lub 4. stopniu nasilenia w porównaniu do stosowania bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz placebo,
- o do najczęściej raportowanych hematologicznych działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia i związanych z terapią opartą na panobinostacie należała trombocytopenia, niemniej

toksyczność ta nie kumulowała się i była odwracalna, a także rzadko prowadziła do stałego przerwania leczenia; neutropenia o nasileniu 3-4 stopnia raportowana była u około jednej trzeciej pacjentów otrzymujących trójlekową terapię z panobinostatem, jednakże gorączkę neutropeniczną rozpoznawano rzadko.

Wykazano ponadto, że podanie panobinostatu w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn, zgonu związanego z progresją choroby, a także zgonu określonego jako prawdopodobnie związany z zastosowaniem badanego preparatu, w okresie trwania badania/leczenia [1]-[7].

Dodatkowo, częstość występowania działań niepożądanych, m.in. biegunki, trombocytopenii, anemii, nudności lub zmęczenia, zarówno grupie badanej, jak i grupie kontrolnej była dużo niższa w czasie cykli 9-12, podczas których bortezomib podawano z mniejszą częstotliwością w porównaniu do schematu podawania leków w czasie pierwszych 8 cykli terapii [17].

Tabela 48. Zestawienie wyników badania RCT o akronimie PANORAMA-1 dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa panobinostatu względem placebo (stosowanych w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.

[Ref.]	Punkt końcowy	Ryzyko względne [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Ogólna populacja pacjentów, którzy stosowali wcześniej 1-3 linie leczenia				
[1], [17]	Biegunka	RR=1,64 [1,43; 1,89]	<0,05	Istotna statystycznie różnica między grupami
	Neuropatia obwodowa	RR=0,90 [0,81; 1,00]	>0,05	Brak istotnej różnicy między grupami
	Astenia lub zmęczenie	RR=1,40 [1,21; 1,63]	<0,05	Istotna statystycznie różnica między grupami
	Nudności	RR=1,75 [1,38; 2,22]	<0,05	
	Obrzęki obwodowe	RR=1,50 [1,16; 1,95]	<0,05	
	Trombocytopenia	RR=1,17 [1,12; 1,23]	<0,05	
	Limfopenia	RR=1,12 [1,04; 1,21]	<0,05	
	Leukopenia	RR=1,70 [1,52; 1,91]	<0,05	
	Neutropenia	RR=2,11 [1,83; 2,45]	<0,05	
	Anemia	RR=1,19 [1,05; 1,35]	<0,05	
	Działania niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia	RR=1,16 [1,11; 1,23]	<0,05	
	Ciężkie działania niepożądane	RR=1,44 [1,24; 1,66]	<0,05	
	Wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych	RR=1,77 [1,40; 2,56]	<0,05	
	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem	RR=1,98 [1,43; 2,75]	<0,05	
	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia	RR=1,92 [1,41; 2,62]	<0,05	
	Zgon w trakcie leczenia	RR=1,65 [0,94; 2,89]	>0,05	Brak istotnej różnicy między grupami
Zgon prawdopodobnie związany ze stosowaniem badanego leku	RR=1,55 [0,63; 3,85]	>0,05		

RR - ang. *Relative Risk*.

Z kolei, zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo w subpopulacji

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, wiąże się z:

- o brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: astenii lub zmęczenia, neuropatii obwodowej, obrzęków obwodowych, hipokalemii, zmniejszenia apetytu, infekcji górnych dróg oddechowych, gorączki, zaparcia, kaszlu, a także trombocytopenii, limfopenii oraz anemii o jakimkolwiek stopniu nasilenia,
- o brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: astenii lub zmęczenia, neuropatii obwodowej, obrzęków obwodowych, wymiotów, zmniejszenia apetytu, gorączki, zaparcia, kaszlu, bólu brzucha, a także leukopenii, limfopenii oraz anemii o 3-4 stopniu nasilenia,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: biegunki, nudności, wymiotów i bólu brzucha, a także leukopenii i neutropenii o jakimkolwiek nasileniu,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: biegunki, nudności, hipokalemii, a także infekcji górnych dróg oddechowych oraz trombocytopenii i neutropenii o 3-4 stopniu nasilenia w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy [4].

D. Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu podawanego z deksametazonem, przedstawione w opracowaniu wtórnym [18]-[19] wskazały na:

- o brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, oraz
- o brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, zarówno w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim (analiza pierwszo- i drugorzędowa), jak i w wyodrębnionej subpopulacji chorych, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia (analiza drugorzędowa),
- o brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie wydłużenia czasu do wystąpienia progresji, oraz
- o brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie w określonym okresie obserwacji w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim (analiza pierwszorzędowa).

Tabela 49. Zestawienie wyników z zakresu skuteczności klinicznej panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.

[Ref.]	Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Populacja pacjentów, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia; analiza drugorzędowa				
[18]	Czas przeżycia wolny od progresji	12,7 vs 9,5; HR=1,061	>0,05	Brak istotnej różnicy między grupami
	Czas przeżycia całkowitego	NR vs 35,8; HR=1,075		
Ogólna populacja pacjentów; analiza pierwszorzędowa				
[18]	Czas przeżycia wolny od progresji	1,87 [0,87; 3,49]	>0,05	Brak istotnej różnicy między grupami
	Czas przeżycia całkowitego	1,22 [0,53; 2,39]		
	Czas do wystąpienia progresji	1,91 [0,90, 3,60]		
	Całkowita lub prawie całkowita odpowiedź na leczenie	0,49 [0,08; 1,63]		
Ogólna populacja pacjentów; analiza drugorzędowa				
[18]	Czas przeżycia wolny od progresji	12,7 vs 11,1; HR=0,929	>0,05	Brak istotnej różnicy między grupami
	Czas przeżycia całkowitego	NR vs 38,0; HR=0,997		

HR - ang. *Hazard Ratio*. NR - *not reached* – nie osiągnięto.

E. W chwili obecnej (listopad/grudzień 2015 rok), oszacowanie efektów klinicznych wnioskowanej interwencji (panobinostat + bortezomib + deksametazon) względem schematów: talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem jest niemożliwe ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednie, jak i pośrednie (a także zestawienie wyników) porównanie ww. schematów leczenia nawrotowego lub nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u chorych, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

F. Wyniki badania II fazy o akronimie PANORAMA-2 [8]-[10] udokumentowały po raz pierwszy skuteczność kliniczną panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim oraz co istotne – opornym na bortezomib. W populacji pacjentów, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni, dołączenie panobinostatu do bortezomibu z deksametazonem przywróciło wrażliwość na bortezomib i umożliwiło osiągnięcie odpowiedzi na leczenie (ORR) u 34,5% chorych. Analizowana kombinacja leków była dobrze tolerowana przez pacjentów, a raportowane działania niepożądane były łatwe do opanowania.

Wyniki badania PANORAMA-2 [8]-[10] z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa panobinostatu stosowanego z bortezomibem i deksametazonem są zbieżne z wynikami badania fazy Ib [12] uwzględniającego pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim, w tym z postacią choroby oporną na bortezomib.

G. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się przede wszystkim na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Podsumowując, na podstawie wyników badania RCT o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i w oparciu o wyniki badań o niższej wiarygodności można wnioskować, że panobinostat stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest lekiem skutecznie poprawiającym efekty terapii poprzez istotne statystycznie zwiększenie szansy osiągnięcia całkowitej/prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analizowany preparat cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, z działaniami niepożądanymi dającymi się opanowywać dzięki standardowemu leczeniu objawowemu lub modyfikacji dawkowania. Ponadto obserwowane korzyści kliniczne wydają się przewyższać ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

15. BIBLIOGRAFIA

A. Randomizowane badania kliniczne

- [1] San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, i wsp. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):1195-206.
- [2] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01023308>, listopad 2015.
- [3] San-Miguel JF. 3026 Final Analysis of Overall Survival from the Phase 3 Panorama 1 Trial of Panobinostat Plus Bortezomib and Dexamethasone Versus Placebo Plus Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 57th ASH Annual Meeting&Exposition. Orlando, FL; December 5-8, 2015.
- [4] Richardson PG, Hungria VTM, Yoon S-S, i wsp. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/relapsed and refractory myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*. Prepublished online December 2, 2015. doi:10.1182/blood-2015-09-665018.
- [5] San-Miguel JF, Lonial S, Hungria V. PANORAMA 1: A randomized, double-blind, placebo controlled phase III study of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*; 2011; 29.
- [6] San-Miguel JF, Moraes HV, Yoon SS i wsp. Update on a phase III study of panobinostat with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: PANORAMA 1 [abstract no. 3976]. *Blood*, 2011; 118. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2011.
- [7] San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma (panorama 1). *Haematologica*. 2014; 99: 219–220.

B. Badania o niższej wiarygodności

- [8] Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, i wsp. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood*. 2013 Oct 3;122(14):2331-7.
- [9] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01083602>, listopad 2015.
- [10] Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, i wsp. Time to event analyses in PANORAMA 2: a phase 2 study of panobinostat, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory multiple myeloma. *Blood*. 2013;122(21):1970.
- [11] Ocio EM, Dávila J, Caballero JC, Alonso S, i wsp. Evidence of long-term disease control with panobinostat maintenance in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica*. 2015 Jul;100(7):e289-91.

C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [12] San-Miguel JF, Richardson PG, Günther A, i wsp. Phase Ib study of panobinostat and bortezomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 10;31(29):3696-703.
- [13] Charakterystyka Produktu Leczniczego Farydak®.
- [14] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003725/WC500193301.pdf, listopad 2015.
- [15] Summary of the risk management plan (RMP) for Farydak (panobinostat). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003725/WC500188847.pdf, listopad 2015
- [16] FDA; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205353s000lbl.pdf, listopad 2015.

D. Opracowania (badania) wtórne

- [17] Krishna A. Farydak (panobinostat). Relapsed/refractory multiple myeloma. Global Value Dossier. Oxford PharmaGenesis

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Ltd. September 2015.

- [18] Krishna A. Efficacy of Panobinostat in combination with Bortezomib and Dexamethasone versus other treatments in relapsed and / or refractory multiple myeloma. Technical Report – Indirect treatment comparison. July 10, 2015.
- [19] Richardson PG, Lee JH, Majer I, i wsp. Efficacy of treatments in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: An indirect treatment comparison. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, December 6-9, 2014. Oral and Poster Abstracts. Session: 902. Health Services and Outcomes Research – Malignant Diseases: Poster II.
- [20] Bailey H, Stenehjem DD, Sharma S. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma: the evidence to date. *J Blood Med.* 2015 Oct 8;6:269-76.
- [21] Castelli R, Orofino N, Losurdo A, i wsp. Choosing treatment options for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 Feb;14(2):199-215.

E. Badania nieopublikowane

- [22] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02204553> (An Expanded Treatment Protocol of Panobinostat (LBH589) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Who Have Had at Least One Prior Line of Therapy), listopad 2015.
- [23] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568943> (An Open-label, Multi-center, Expanded Treatment Protocol of Oral Panobinostat in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed, and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma), listopad 2015.
- [24] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02290431> (A Phase II, Multi-center, Single Arm, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Panobinostat in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Japanese Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma), listopad 2015.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [25] Offidani M, Polloni C, Cavallo F, i wsp. Phase II study of melphalan, thalidomide and prednisone combined with oral panobinostat in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2012 Sep;53(9):1722-7.
- [26] Berenson JR, Hilger JD, Yellin O, i wsp. A phase 1/2 study of oral panobinostat combined with melphalan for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2014 Jan;93(1):89-98.
- [27] Wolf JL, Siegel D, Goldschmidt H, i wsp. Phase II trial of the pan-deacetylase inhibitor panobinostat as a single agent in advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2012; 53(9):1820-1823.
- [28] Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, Richardson PG. Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2015 Sep 11. pii: clincanres.0530.2015. [Epub ahead of print].
- [29] Mu S, Kuroda Y, Shibayama H, i wsp. Panobinostat PK/PD profile in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Oct 22. [Epub ahead of print].
- [30] DeAngelo DJ, Spencer A, Bhalla KN, i wsp. Phase Ia/II, two-arm, open-label, dose-escalation study of oral panobinostat administered via two dosing schedules in patients with advanced hematologic malignancies. *Leukemia.* 2013;27(8):1628–1636.
- [31] Libby EN, Becker PS, Burwick N, i wsp. Panobinostat: a review of trial results and future prospects in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol.* 2015 Feb;8(1):9-18.
- [32] Ocio EM, Vilanova D, Atadja P, i wsp. In vitro and in vivo rationale for the triple combination of panobinostat (LBH589) and dexamethasone with either bortezomib or lenalidomide in multiple myeloma. *Haematologica.* 2010 May;95(5):794-803.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [33] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, listopad 2015 rok.
- [34] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, listopad 2015 rok.
- [35] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, listopad

2015 rok.

- [36] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Farydak® opracowana przez Centrum HTA w Krakowie, listopad 2015.
- [37] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17:1–12.
- [38] Grabowski M, Filipiak KJ. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [39] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336 (7651): 995–998.
- [40] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 19;328(7454):1490.
- [41] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [42] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6):683-691.
- [43] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [44] Song F, Altman DG, Glenny AM i wsp. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003; 326(7387):472.
- [45] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S i wsp. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(6):841-854.
- [46] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004; 23(20):3105-3124.
- [47] Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Controlled Clin Trials* 2000; 21(5):488-497.
- [48] Dimopoulos M, i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2007; 357(21): 2123-32.
- [49] Dimopoulos MA, i wsp. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 2009; 23(11): 2147-52.
- [50] Weber DM, i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*, 2007; 357(21): 2133-42.
- [51] Richardson PG, i wsp. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2005; 352(24): 2487–98.
- [52] Dimopoulos MA, i wsp. Retrospective matched-pair analysis of the efficacy and safety Of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in patients (Pts) with relapsed multiple myeloma (MM). Poster presented at the 55th ASH Annual Meeting and Exposition, 7–10 December 2013, New Orleans, Louisiana, USA.
- [53] Orłowski RZ, i wsp. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*, 2007; 25(25): 3892–901.
- [54] Lonial S, Anderson KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 28: 258–68.
- [55] Lin R, Hu J, Paul S, i wsp. Characteristics of thrombocytopenia in patients treated with oral panobinostat (LBH589). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: abstr 2740.
- [56] Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, i wsp. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 587–600.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



- [57] Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, i wsp. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1129–40.
- [58] Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, i wsp. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 randomized phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2475–82.
- [59] San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1055–66.
- [60] Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 2817–25.
- [61] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, i wsp. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 431–40.
- [62] Berdeja JG, Hart LL, Mace JR, i wsp. Phase I/II study of the combination of panobinostat and carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(5):670–676.
- [63] www.onkologia.org.pl, listopad 2015.
- [64] Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, i wsp. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009;82:426–32.
- [65] National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document – Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous therapies. Issue date: November 2015.
- [66] Hjorth M, i wsp. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eur J Haematol*, 2012; 88 (6): 485–96.
- [67] San-Miguel JF, Hungria VTM, Sung-Soo Yoon S-S, i wsp. Analysis of Outcomes Based on Response in Patients With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Treated With Panobinostat or Placebo in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in the PANORAMA 1 Trial: Updated Analysis Based on Prior Treatment. Poster Presentation at the 57th ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8, 2015, Orlando, FL.
- [68] Hansen VL, Coleman M, Elkins S, i wsp. An Expanded Treatment Protocol of Panobinostat Plus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Myeloma. Poster Presentation at the 57th ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8, 2015, Orlando, FL.
- [69] Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, i wsp. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1277-1280.
- [70] Markman M. The Waning Relationship Between Progression-Free Survival and Overall Survival in Randomized Cancer Therapy Trials. *The American Journal of Hematology/Oncology* 2-14; 10 (6):30-32.

16. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej dotyczących stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego.	28
Tabela 2. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; wycofanie z badania; dane z referencji [17].	34
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu <i>time to event</i>) panobinostatu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji – PFS; miesiące, mediana [95%CI]; dane z referencji [3], [4], [17].	35
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) panobinostatu względem placebo; czas przeżycia całkowitego – OS; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [3], [17].	36
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; odpowiedź na leczenie; liczba (odsetek) pacjentów; dane z referencji [4], [17].	36
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) panobinostatu względem placebo; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [4], [17].	37
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; czas trwania odpowiedzi na leczenie; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [4], [17].	37
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; czas do progresji – TTP; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [17].	38
Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; zgony z jakichkolwiek przyczyn raportowane w całym okresie obserwacji; dane z referencji [3].	38
Tabela 10. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; czas wolny od leczenia – TFI; średni czas przeżycia wolny od progresji – średni czas leczenia; dane z referencji [4].	39
Tabela 11. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; wycofanie z badania; dane z referencji [1].	39
Tabela 12. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu <i>time to event</i>) panobinostatu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji - PFS; miesiące, mediana [95%CI]; dane z referencji [1].	40
Tabela 13. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu <i>time to event</i>) panobinostatu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji - PFS; miesiące, mediana [95%CI]; analiza przeprowadzona przez niezależny komitet badaczy; dane z referencji [1].	41
Tabela 14. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) panobinostatu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji - PFS; miesiące, mediana [95%CI]; analiza w podgrupach; dane z referencji [1].	41
Tabela 15. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) panobinostatu względem placebo; czas przeżycia całkowitego – OS; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [3].	43
Tabela 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; ogólna odpowiedź na leczenie - ORR; liczba (odsetek) pacjentów; dane z referencji [1].	43
Tabela 17. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie; liczba (odsetek) pacjentów; dane z referencji [1].	44
Tabela 18. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) panobinostatu względem placebo; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [1].	45
Tabela 19. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) panobinostatu względem placebo; czas trwania odpowiedzi na leczenie; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [1].	45
Tabela 20. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) panobinostatu względem placebo; czas do wystąpienia pierwszej progresji, nawrotu lub zgonu z powodu szpiczaka mnogiego; miesiące, mediana [95% CI]; dane z referencji [1].	46
Tabela 21. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; jakiegokolwiek działania niepożądane (niezależnie od nasilenia), które wystąpiły u >25% pacjentów, według podstawowej klasyfikacji układów i narządów; dane z referencji [1] (<i>Appendix</i>).	48
Tabela 22. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; jakiegokolwiek działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia, które wystąpiły u >25% pacjentów, według podstawowej klasyfikacji układów i narządów; dane z referencji [1] (<i>Appendix</i>).	50
Tabela 23. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; jakiegokolwiek, niehematologiczne działania niepożądane (niezależnie od nasilenia); dane z referencji [1].	52
Tabela 24. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; zaburzenia hematologiczne (niezależnie od nasilenia); dane z referencji [1].	54
Tabela 25. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia; dane z referencji [1].	56
Tabela 26. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; ciężkie działania niepożądane; dane z referencji [1].	56
Tabela 27. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych; dane z referencji [17].	57
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; zgony raportowane w trakcie trwania badania/leczenia; dane z referencji [1].	58
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; jakiegokolwiek, niehematologiczne działania niepożądane raportowane u ≥20% pacjentów w każdej z grup (niezależnie od nasilenia); dane z referencji [4].	59
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; zaburzenia hematologiczne (niezależnie od nasilenia); dane z referencji [4].	60

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; niehematologiczne działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia raportowane u $\geq 20\%$ pacjentów w każdej z grup (niezależnie od nasilenia); dane z referencji [4].	61
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; zaburzenia hematologiczne o 3. lub 4. stopniu nasilenia; dane z referencji [4].	62
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu względem placebo; zgony raportowane w trakcie trwania leczenia (lub w czasie do 28 dni od zakończenia leczenia); dane z referencji [4].	63
Tabela 34. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu <i>time to event</i>) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas przeżycia wolny od progresji - PFS; miesiące, mediana; dane z referencji [17], [18].	71
Tabela 35. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu <i>time to event</i>) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas przeżycia całkowitego - OS; miesiące, mediana; dane z referencji [17], [18].	72
Tabela 36. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu <i>time to event</i>) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas przeżycia wolny od progresji - PFS; dane z referencji [18].	72
Tabela 37. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu <i>time to event</i>) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas przeżycia całkowitego - OS; dane z referencji [18].	73
Tabela 38. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; całkowita lub prawie całkowita odpowiedź na leczenie; dane z referencji [18].	73
Tabela 39. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu <i>time to event</i>) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas do wystąpienia progresji - TTP; dane z referencji [18].	74
Tabela 40. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu <i>time to event</i>) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas przeżycia wolny od progresji - PFS; miesiące, mediana; dane z referencji [17], [18].	74
Tabela 41. Skuteczność kliniczna (punkt końcowy typu <i>time to event</i>) panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem; czas przeżycia całkowitego - OS; miesiące, mediana; dane z referencji [17], [18].	75
Tabela 42. Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (potwierdzona w 6. tygodniu leczenia) na końcu cyklu 8. [8].	79
Tabela 43. Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie, wskaźnik korzyści klinicznej oraz mediana czasu przeżycia wolnego od progresji [8].	80
Tabela 44. Działania niepożądane, które wystąpiły u $>5\%$ pacjentów [8].	81
Tabela 45. Działania niepożądane, podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, raportowane w badaniu III fazy u pacjentów ze szpiczakiem mnogim [13].	86
Tabela 46. Podsumowanie badań klinicznych dotyczących zastosowania panobinostatu w leczeniu szpiczaka mnogiego [20].	97
Tabela 47. Zestawienie wyników badania RCT o akronimie PANORAMA-1 dotyczących oceny skuteczności klinicznej panobinostatu względem placebo (stosowanych w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.	119
Tabela 48. Zestawienie wyników badania RCT o akronimie PANORAMA-1 dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa panobinostatu względem placebo (stosowanych w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.	120
Tabela 49. Zestawienie wyników z zakresu skuteczności klinicznej panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w pośrednim porównaniu do lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.	122
Tabela 50. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.	132
Tabela 51. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w leczeniu nawrotowego/lekoopornego szpiczaka mnogiego (data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2015 rok).	134
Tabela 52. Strategia i wyniki szerokiego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania bortezomibu, lenalidomidu lub bendamustyny w leczeniu nawrotowego/lekoopornego szpiczaka mnogiego (data wyszukiwania: 13.12.2015 rok).	140
Tabela 53. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w leczeniu nawrotowego/lekoopornego szpiczaka mnogiego (data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2015 rok).	142
Tabela 54. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania panobinostatu w leczeniu szpiczaka mnogiego.	150
Tabela 55. Charakterystyka badań klinicznych o akronimach PANORAMA-1 oraz PANORAMA-2 włączonych do niniejszej analizy.	151
Tabela 56. Charakterystyka populacji włączonej do badania PANORAMA-1 (populacja ogólna) [1].	154
Tabela 57. Charakterystyka populacji włączonej do badania PANORAMA-1 (subpopulacja pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący) [4], [17].	155
Tabela 58. Charakterystyka populacji włączonej do badania PANORAMA-2 [8].	156

Tabela 59. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego/lekoopornego szpiczaka mnogiego.	159
Tabela 60. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie PANORAMA-1 [1]-[7].	162
Tabela 61. Ocena jakości dowodów naukowych z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.	162
Tabela 62. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	162
Tabela 63. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	163
Tabela 64. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	163
Tabela 65. Opis skali GRADE.	163
Tabela 66. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	164
Tabela 67. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	164
Tabela 68. Formularz ekstrakcji danych z badań.	164

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) panobinostatu stosowanego w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.	143
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) panobinostatu w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.	144
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.	146
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do talidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.	147
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.	148
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.	149

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



17. ANEKS

17.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [33] i *Cochrane Collaboration* [34] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [35]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (A.M., M.G.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 08.11.2015–17.11.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2015, aktualizacja: 13.12.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, metaanaliz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

17.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych

medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 50. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja; szpiczak mnogi)	Multiple Myeloma OR Multiple Myelomas OR Plasma-Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myelomas OR Plasma Cell Myeloma OR Plasma Cell Myelomas OR Kahler Disease OR morbus kahler OR Myelomatosis OR Myelomatoses OR myeloma multiplex OR Myeloma-Multiple OR Myeloma-Multiples
AND	
Interwencja wnioskowana (panobinostat)	(panobinostat OR Farydak OR NVP-LBH589 OR nvp lbh 589 OR nvp lbh589 OR LBH589 OR LBH 589 OR lbh 589a OR lbh 589b OR lbh589a OR lbh589b)
AND	
Komparator 1	(bortezomib OR Velcade OR PS 341 OR PS-341 OR ps341 OR LDP-341OR ldp341 OR mg341 OR mln341)
AND	
Komparator 2	(dexamethasone OR fluormethyl prednisolone OR fluormethylprednisolon OR fluormethylprednisolone OR aflucoson OR alfalyl OR artrosone OR azium OR bidexol OR calonat OR cebedex OR cetadexon OR corsona OR cortastat OR cortidex OR cortidexason OR cortidrona OR cortidrone OR dalalone OR decacortin OR decadeltosona OR decadeltosone OR decadion OR decadran OR decadron OR decadrional OR decadrone OR decaesadriil OR decameth OR decamethasone OR decasterolone OR decdan OR decilone OR decofluor OR dectancy OR dekcort OR delladec OR deltafluoren OR deltafluorene OR dergramin OR deronil OR desacort OR desacortone OR desidrene OR desalark OR desameton OR desameton OR desigdron OR dexa cortisyl OR dexa dabrosan OR dexa korti OR dexa scherosan OR dexa scherozon OR dexa scherozone OR dexa-p OR dexacen-4 OR dexachel OR dexacort OR dexacortal OR dexacorten OR dexacortin OR dexacortisyl OR dexadabrosan OR dexadecadrol OR dexadrol OR dexagel OR dexagen OR dexahelvacort OR dexakorti OR dexalien OR dexalocal OR dexame OR dexamecortin OR dexameson OR dexamesone OR dexametason OR dexametasone OR dexameth OR dexamethason OR dexamethonium OR dexamonozon OR dexan OR dexane OR dexano OR dexapot OR dexascheroson OR dexascherozon OR dexascherozone OR dexason OR dexasone OR dextrinal OR dexionil OR dexmethsone OR dexona OR dexone OR dexpak OR dextelan OR dextrason OR dezone OR dibasona OR doxamethasone OR esacortene OR exadion OR exadione OR firmalone OR fluorocort OR fluorodelta OR fortectortin OR gammacortene OR grosodexon OR grosodexone OR hexadecadiol OR hexadecadrol OR hexadiol OR hexadrol OR isnacort OR loverine OR luxazone OR marvidione OR maxidex OR mediamethasone OR megacortin OR mephameson OR mephamesone OR metasolon OR metasolone OR methazonion OR methazonione OR metisone lafi OR mexasone OR mk 125 OR mk125 OR mymethasone OR neoforderx OR neofordex OR nisomethasone OR novocort OR nsc 34521 OR nsc34521 OR oradexan OR oradexon oradexone OR orgadron OR ozurdex OR pidexon OR policort OR posurdex OR predni f tablinen OR predni-f OR prednisolone f OR prodexona OR prodexone OR sanamethasone OR santenson OR santeson OR sawasone OR solurex OR spoloven OR sterasona OR thilodexine OR triamcimetil OR vexamet OR visumethazone OR visumethazone)
Komparator 2	(thalidomide OR thalidomid OR Sedoval OR Thalomid OR contergan OR distaval OR isomin OR kedavon OR kevadon OR neurosedin OR neurosedyne OR sedalis OR shin-naito S OR softenon OR synovir OR talimol OR talizer OR telagan OR telargan OR thado OR thalimodide OR thalix OR k 17 OR nsc 66847)

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
	AND [bortezomib AND dexamethasone]
Komparator 3	(lenalidomide OR Revlimid OR Revimid OR CC 5013 OR CC5013 OR CC-5013 OR cdc 501 OR cdc 5013 OR cdc501 OR cdc5013 OR IMiD3 cpd OR imid 3 OR enmd 0997 OR enmd0997) AND [dexamethasone]
Komparator 4	(bendamustine OR bendamustin OR Cytostasane OR cytostasane OR Ribomustin OR Treanda OR levact OR IMET 3393 OR cimet 3393 OR Zimet 3393) AND (prednisone OR prednison OR Dehydrocortisone OR ncartone OR apo-prednisone OR biocortone OR colisone OR cortan OR cortidelt OR cortiprex OR dacorten OR de cortisyl OR decortancyl OR decortin OR decortine OR decortisyl OR dehydrocortisone OR dekortin OR delitison OR dellacort a OR delta 1 dehydrocortisone OR delta cortelan OR delta cortisone OR delta dome OR delta prenovis OR delta- dome OR deltacorten OR deltacortene OR deltacortisone OR deltacortone OR deltasone OR deltison OR deltisona OR deltra OR di adreson OR di-adreson OR diadreson OR drazone OR encorton OR encortone OR enkorton OR fernisone OR hostacortin OR insone OR lodotra OR me-korti OR mepriison OR metacortandracin OR meticorten OR meticortine OR nisona OR nsc 10023 OR nsc10023 OR orasone OR orisane OR panafcort OR paracort OR pehacort OR precort OR precortal OR prednicen-m OR prednicorm OR prednicot OR prednidib OR prednisone OR prednitone OR pronison OR pronisone OR pronizone OR pulmison OR rayos OR rectodelt OR servisone OR sterometz OR sterapred OR ultracorten OR urtilone OR winpred)
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane – Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 51. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w leczeniu nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego (data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2015 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny – szpiczak mnogi				
#1	Multiple Myeloma OR Multiple Myelomas ^{1,3} multiple AND ('myeloma'/exp OR myeloma) OR multiple AND myelomas ²	41 242	789	2 330
#2	Plasma-Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myelomas OR Plasma Cell Myeloma OR Plasma Cell Myelomas ^{1,3} 'plasma cell'/exp OR 'plasma cell' AND ('myeloma'/exp OR myeloma) OR 'plasma cell'/exp OR 'plasma cell' AND myelomas OR 'plasma'/exp OR plasma AND ('cell'/exp OR cell) AND ('myeloma'/exp OR myeloma) OR 'plasma'/exp OR plasma AND ('cell'/exp OR cell) AND myelomas ²	41 873	282	156
#3	Kahler Disease OR morbus kahler ^{1,3} kahler AND ('disease'/exp OR disease) OR morbus AND kahler ²	41 360	1 454	37
#4	Myelomatosis OR Myelomatoses OR myeloma multiplex ^{1,3} 'myelomatosis'/exp OR myelomatosis OR myelomatoses OR 'myeloma'/exp OR myeloma AND multiplex ²	41 254	195	36
#5	Myeloma-Multiple OR Myeloma-Multiples ^{1,3} 'myeloma multiple'/exp OR 'myeloma multiple' OR 'myeloma multiples' ²	41 134	57 596	9
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	42 304	59 009	2379
Interwencja wnioskowana – panobinostat (szerokie wyszukiwanie)				
#7	panobinostat ^{1,3} 'panobinostat'/exp OR panobinostat ²	406	2 212	25
#8	Farydak ^{1,3} 'farydak'/exp OR 'farydak' ²	407	2 183	0
#9	NVP-LBH589 OR nvp lbh 589 OR nvp lbh589 ^{1,3} 'nvp lbh589'/exp OR 'nvp lbh589' OR nvp AND lbh AND 589 OR nvp AND ('lbh589'/exp OR lbh589) ²	407	819	0
#10	LBH589 OR LBH 589 ^{1,3} 'lbh589'/exp OR lbh589 OR lbh AND 589 ²	447	812	9
#11	lbh 589a OR lbh 589b OR lbh589a OR lbh589b ^{1,3} lbh AND 589a OR lbh AND 589b OR 'lbh589a'/exp OR lbh589a OR 'lbh589b'/exp OR lbh589b ²	0	2 183	0
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	448	2 226	26
Problem zdrowotny + interwencja wnioskowana (opracowania wtórne)				
#13	#6 AND #12 (szpiczak mnogi+panobinostat)	86	493	7
#14	#13*	16	6	1
#15	#14^	16	6	-
Problem zdrowotny + interwencja wnioskowana (badania pierwotne – szerokie wyszukiwanie)				
#16	#6 AND #12 (szpiczak mnogi+panobinostat)	86	493	7
#17	#13**	11	6	6
#18	#14^	11	6	-
Komparator 1 (bortezomib+dexametazon)				
#19	bortezomib ^{1,3} 'bortezomib'/exp OR bortezomib ²	5 886	19 976	566
#20	Velcade ^{1,3} 'velcade'/exp OR velcade ²	5 927	19 506	56
#21	PS 341 OR PS-341 OR ps341 ^{1,3} ps AND 341 OR 'ps 341'/exp OR 'ps 341' OR 'ps341'/exp OR ps341 ²	5 947	19 690	49
#22	LDP-341OR ldp341 OR mg341 OR mln341 ^{1,3} 'ldp 341or' AND ('ldp341'/exp OR ldp341) OR 'mg341'/exp OR mg341 OR 'mln341'/exp OR mln341 ²	6	19 458	2
#23	#19 OR #20 OR #21 OR #22 (bortezomib)	5 988	20 235	615
#24	dexamethasone ^{1,3} 'dexamethasone'/exp OR dexamethasone ²	61 067	131 300	5871
#25	fluormethyl prednisolone OR fluormethylprednisolon OR fluormethylprednisolone ^{1,3} fluormethyl AND ('prednisolone'/exp OR prednisolone) OR	89	119 452	2

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrypty	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	'fluormethylprednisolon'/exp OR fluormethylprednisolon OR 'fluormethylprednisolone'/exp OR fluormethylprednisolone ²			
#26	aflucoson OR alfalyl OR artrosone OR azium OR bidexol ^{1,3} 'aflucoson'/exp OR aflucoson OR 'alfalyl'/exp OR alfalyl OR 'artrosone'/exp OR artrosone OR 'azium'/exp OR azium OR 'bidexol'/exp OR bidexol ²	3	119 452	2
#27	calonat OR cebedex OR cetadexon OR corsona OR cortastat OR cortidex OR cortidexason OR cortidrona OR cortidrone ^{1,3} 'calonat'/exp OR calonat OR 'cebedex'/exp OR cebedex OR 'cetadexon'/exp OR cetadexon OR 'corsona'/exp OR corsona OR 'cortastat'/exp OR cortastat OR 'cortidex'/exp OR cortidex OR 'cortidexason'/exp OR cortidexason OR 'cortidrona'/exp OR cortidrona OR 'cortidrone'/exp OR cortidrone ²	0	119 452	3
#28	dalalone OR decacortin OR decadeltozona OR decadeltozone OR decadion OR decadrans OR decadron OR decadrans OR decadrone ^{1,3} 'dalalone'/exp OR dalalone OR 'decacortin'/exp OR decacortin OR 'decadeltozona'/exp OR decadeltozona OR 'decadeltozone'/exp OR decadeltozone OR 'decadion'/exp OR decadion OR 'decadrans'/exp OR decadrans OR 'decadron'/exp OR decadron OR 'decadrans'/exp OR decadrans OR 'decadrone'/exp OR decadrone ²	136	119 514	38
#29	decaesadriil OR decameth OR decamethasone OR decasterolone OR decdan OR decilone OR decofluor OR dectancyl OR dekarort ^{1,3} 'decaesadriil'/exp OR decaesadriil OR decameth OR 'decamethasone'/exp OR decamethasone OR 'decasterolone'/exp OR decasterolone OR 'deddan'/exp OR decdan OR 'decilone'/exp OR decilone OR 'decofluor'/exp OR decofluor OR 'dectancyl'/exp OR dectancyl OR 'dekarort'/exp OR dekarort ²	61 070	119 455	6
#30	delladec OR deltafluoren OR deltafluorene OR dergramin OR deronil OR desacort OR desacortone OR desadrene OR desalark OR desameton OR desametonone ^{1,3} 'delladec'/exp OR delladec OR 'deltafluoren'/exp OR deltafluoren OR 'deltafluorene'/exp OR deltafluorene OR 'dergramin'/exp OR dergramin OR 'deronil'/exp OR deronil OR 'desacort'/exp OR desacort OR 'desacortone'/exp OR desacortone OR 'desadrene'/exp OR desadrene OR 'desalark'/exp OR desalark OR 'desameton'/exp OR desameton OR 'desametonone'/exp OR desametonone ²	3	119 455	3
#31	desigdron OR dexam cortisyl OR dexam dabrosan OR dexam korti OR dexam scherosan OR dexam scherozon OR dexam scherozone OR dexam-p OR dexacen ^{4,3} 'desigdron'/exp OR desigdron OR 'dexam'/exp OR dexam AND ('cortisyl'/exp OR cortisyl) OR 'dexam'/exp OR dexam AND ('dabrosan'/exp OR dabrosan) OR 'dexam'/exp OR dexam AND korti OR 'dexam'/exp OR dexam AND scherosan OR 'dexam'/exp OR dexam AND scherozon OR 'dexam'/exp OR dexam AND scherozone OR 'dexam p'/exp OR 'dexam p' OR 'dexacen 4'/exp OR dexacen 4 ²	3 402	119 479	7
#32	dexachel OR dexacort OR dexacortal OR dexacorten OR dexacortin OR dexacortisyl OR dexadabrosan OR dexadecadrol OR dexadrol OR dexagen ^{1,3} 'dexachel'/exp OR dexachel OR 'dexacort'/exp OR dexacort OR 'dexacortal'/exp OR dexacortal OR 'dexacorten'/exp OR dexacorten OR 'dexacortin'/exp OR dexacortin OR 'dexacortisyl'/exp OR dexacortisyl OR 'dexadabrosan'/exp OR dexadabrosan OR 'dexadecadrol'/exp OR dexadecadrol OR 'dexadrol'/exp OR dexadrol OR 'dexagen'/exp OR dexagen ²	6	119 453	11
#33	dexahelvacort OR dexakorti OR dexalien OR dexam OR dexamecortin OR dexameson OR dexamesone ^{1,3} 'dexahelvacort'/exp OR dexahelvacort OR 'dexakorti'/exp OR dexakorti OR 'dexalien'/exp OR dexalien OR 'dexam'/exp OR dexam OR 'dexamecortin'/exp OR dexamecortin OR 'dexameson'/exp OR dexameson OR 'dexamesone'/exp OR dexamesone ²	5	119 456	5
#34	dexametason OR dexametasone OR dexameth OR dexamethason OR dexamethonium OR dexamonozon ^{1,3} dexametason OR 'dexametasone'/exp OR dexametasone OR 'dexameth'/exp OR dexameth OR 'dexamethason'/exp OR dexamethason OR 'dexamethonium'/exp OR dexamethonium OR 'dexamonozon'/exp OR dexamonozon ²	221	119 543	119
#35	dexan OR dexane OR dexano OR dexapot OR dexascheroson OR dexascherozon OR dexascherozone OR dexason OR dexasone OR dextrinoral OR dexionil ^{1,3} 'dexan'/exp OR dexan OR 'dexane'/exp OR dexane OR 'dexano'/exp OR dexano OR 'dexapot'/exp OR dexapot OR 'dexascheroson'/exp OR dexascheroson OR 'dexascherozon'/exp OR dexascherozon OR 'dexascherozone'/exp OR dexascherozone OR 'dexason'/exp OR dexason OR 'dexasone'/exp OR dexasone OR 'dextrinoral'/exp OR dextrinoral OR 'dexionil'/exp OR dexionil ²	61 075	119 458	16
#36	dexamethsone OR dexona OR dexone OR dexpak OR dextelan OR dextrason OR dezona OR dibasona OR doxamethasone ^{1,3} 'dexamethsone'/exp OR dexamethsone OR 'dexona'/exp OR dexona OR 'dexone'/exp OR dexone OR dexpak OR 'dextelan'/exp OR dextelan OR 'dextrason'/exp OR dextrason	61 068	119 458	8

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	dextrason OR 'dezone'/exp OR dezone OR 'dibasona'/exp OR dibasona OR 'doxamethason'/exp OR doxamethason ²			
#37	esacortene OR exadion OR exadione OR firmalone OR fluorocort OR fluorodelta OR fortectin OR gammacortene ^{1,3} 'esacortene'/exp OR esacortene OR 'exadion'/exp OR exadion OR 'exadione'/exp OR exadione OR 'firmalone'/exp OR firmalone OR 'fluorocort'/exp OR fluorocort OR 'fluorodelta'/exp OR fluorodelta OR 'fortectin'/exp OR fortectin OR 'gammacortene'/exp OR gammacortene ²	205	119 454	4
#38	grosodexon OR grosodexone OR hexadecadiol OR hexadecadrol OR hexadiol OR hexadrol OR isnacort ^{1,3} 'grosodexon'/exp OR grosodexon OR 'grosodexone'/exp OR grosodexone OR 'hexadecadiol'/exp OR hexadecadiol OR 'hexadecadrol'/exp OR hexadecadrol OR 'hexadiol'/exp OR hexadiol OR 'hexadrol'/exp OR hexadrol OR 'isnacort'/exp OR isnacort ²	61 099	119 485	25
#39	loverine OR luxazone OR marvidione OR maxidex OR mediamethason OR megacortin OR mephameson OR mephamesone ^{1,3} 'loverine'/exp OR loverine OR 'luxazone'/exp OR luxazone OR 'marvidione'/exp OR marvidione OR 'maxidex'/exp OR maxidex OR 'mediamethason'/exp OR mediamethason OR 'megacortin'/exp OR megacortin OR 'mephameson'/exp OR mephameson OR 'mephamesone'/exp OR mephamesone ²	61 069	119 467	19
#40	metasolon OR metasolone OR methazonion OR methazonione OR metison OR mexasone ^{1,3} 'metasolon'/exp OR metasolon OR 'metasolone'/exp OR metasolone OR 'methazonion'/exp OR methazonion OR 'methazonione'/exp OR methazonione OR metison OR 'mexasone'/exp OR mexasone ²	0	119 453	2
#41	mk 125 OR mk125 OR nsc 34521 OR nsc34521 ^{1,3} mk AND 125 OR 'mk125'/exp OR mk125 OR nsc AND 34521 OR 'nsc34521'/exp OR nsc34521 ²	263	119 454	141
#42	mymethason OR neoforderx OR neofordex OR nisomethasona OR novocort ^{1,3} 'mymethason'/exp OR mymethason OR 'neoforderx'/exp OR neoforderx OR 'neofordex'/exp OR neofordex OR 'nisomethasona'/exp OR nisomethasona OR 'novocort'/exp OR novocort ²	0	119 452	4
#43	oradexan OR oradexon oradexone OR orgadrone OR ozurdex OR pidexon OR policort OR posurdex ^{1,3} 'oradexan'/exp OR oradexan OR 'oradexon'/exp OR oradexon AND ('oradexone'/exp OR oradexone) OR 'orgadrone'/exp OR orgadrone OR 'ozurdex'/exp OR ozurdex OR 'pidexon'/exp OR pidexon OR 'policort'/exp OR policort OR 'posurdex'/exp OR posurdex ²	202	119 466	27
#44	predni f tablinen OR predni-f OR prednisolone f OR prodexona OR prodexone OR sanamethason OR santenson OR santeson OR sawasone ^{1,3} predni AND f AND tablinen OR 'predni f'/exp OR 'predni f' OR 'prednisolone'/exp OR prednisolone AND f OR 'prodexona'/exp OR prodexona OR 'prodexone'/exp OR prodexone OR 'sanamethason'/exp OR sanamethason OR 'santenson'/exp OR santenson OR 'santeson'/exp OR santeson OR 'sawasone'/exp OR sawasone ²	499	134 799	715
#45	solurex OR spoloven OR sterasone OR thilodexine OR triamicetil OR vexamet OR visumetazon OR visumethazon ^{1,3} 'solurex'/exp OR solurex OR 'spoloven'/exp OR spoloven OR 'sterasone'/exp OR sterasone OR 'thilodexine'/exp OR thilodexine OR 'triamicetil'/exp OR triamicetil OR 'vexamet'/exp OR vexamet OR 'visumetazon'/exp OR visumetazon OR 'visumethazon'/exp OR visumethazon ²	1	119 452	4
#46	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 (deksametazon)	65 145	146 695	6667
#47	#23 AND #46 (bortezomib+deksametazon)	1 177	6 800	254
#48	#6 AND #12 AND #47 (szpiczak mnogi+panobinostat+bortezomib+deksametazon)	21	231	6
#49	#48**	4	5	6
#50	#49^	4	5	-
Komparator 2 (bortezomib+deksametazon+talidomid)				
#51	thalidomide OR thalidomid ^{1,3} 'thalidomide'/exp OR thalidomide OR 'thalidomid'/exp OR thalidomid ²	9 101	24 155	905
#52	Sedoval OR Thalomid OR contergan OR distaval OR isomin ^{1,3} sedoval OR 'thalomid'/exp OR thalomid OR 'contergan'/exp OR contergan OR 'distaval'/exp OR distaval OR 'isomin'/exp OR isomin ²	9 108	23 005	5
#53	kedavon OR kevadon OR neurosedin OR neurosedyne ^{1,3}	3	22 975	2

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	'kedavon'/exp OR kedavon OR 'kevadon'/exp OR kevadon OR 'neurosedin'/exp OR neurosedin OR 'neuroseyne'/exp OR neuroseyne ²			
#54	sedalis OR shin-naito S OR softenon OR synovir ^{1,3} 'sedalis'/exp OR sedalis OR 'shin naito'/exp OR 'shin naito' AND s OR 'softenon'/exp OR softenon OR 'synovir'/exp OR synovir ²	81 179 53	22 974	1
#55	talimol OR talizer OR telagan OR telargan OR thado OR thalimodide OR thalix ^{1,3} 'talimol'/exp OR talimol OR 'talizer'/exp OR talizer OR 'telagan'/exp OR telagan OR 'telargan'/exp OR telargan OR 'thado'/exp OR thado OR 'thalimodide'/exp OR thalimodide OR 'thalix'/exp OR thalix ²	0	22 972	0
#56	k 17 OR nsc 66847 ^{1,3} k AND 17 OR nsc AND 66847 ²	26 705	1	17 260
#57	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 (talidomid)	81 279 15	24 174	18 115
#58	#47 AND #57 (bortezomib+deksametazon+talidomid)	801	3 476	138
#59	#6 AND #12 AND #58 (szpiczak mnogi+panobinostat+bortezomib+deksametazon+talidomid)	12	143	2
#60	#59**	4	4	2
#61	#60^	4	4	-
Komparator 3 (lenalidomid+deksametazon)				
#62	lenalidomide ^{1,3} 'lenalidomide'/exp OR lenalidomide ²	2 689	11 497	384
#63	Revlimid OR Revimid ^{1,3} 'revlimid'/exp OR revlimid OR 'revimid'/exp OR revimid ²	2 700	11 153	26
#64	CC 5013 OR CC5013 OR CC-5013 ^{1,3} cc AND 5013 OR 'cc5013'/exp OR cc5013 OR 'cc 5013'/exp OR 'cc 5013' ²	2 700	11 155	13
#65	cdc 501 OR cdc 5013 OR cdc501 OR cdc5013 ^{1,3} cdc AND 501 OR cdc AND 5013 OR 'cdc501'/exp OR cdc501 OR 'cdc5013'/exp OR cdc5013 ²	96	11 138	30
#66	IMiD3 cpd OR imid 3 OR enmd 0997 OR enmd0997 ^{1,3} 'imid3'/exp OR imid3 AND cpd OR imid AND 3 OR enmd AND 0997 OR 'enmd0997'/exp OR enmd0997 ²	2943	11 137	30
#67	#62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 (lenalidomid)	3 056	11 528	420
#68	#46 AND #67 (lenalidomid+deksametazon)	733	4 835	210
#69	#6 AND #12 AND #68 (szpiczak mnogi+panobinostat+lenalidomid+deksametazon)	6	182	1
#70	#69**	1	3	1
#71	#70^	1	3	-
Komparator 4 (bendamustyna+prednizon)				
#72	bendamustine OR bendamustin ^{1,3} 'bendamustine'/exp OR bendamustine OR bendamustin ²	683	3 262	99
#73	Cytosasan OR cytotasane ^{1,3} 'cytosasan'/exp OR cytosasan OR 'cytotasane'/exp OR cytotasane ²	686	3 161	2
#74	Ribomustin OR Treanda OR levact ^{1,3} 'ribomustin'/exp OR ribomustin OR 'treanda'/exp OR treanda OR 'levact'/exp OR levact ²	677	3 156	2
#75	IMET 3393 OR cimet 3393 OR Zimet 3393 ^{1,3} 'imet'/exp OR imet AND 3393 OR 'cimet'/exp OR cimet AND 3393 OR zimet AND 3393 ²	679	18	1
#76	#72 OR #73 OR #74 OR #75 (bendamustyna)	699	3 271	100
#77	prednisone OR prednison ^{1,3} 'prednisone'/exp OR prednisone OR 'prednison'/exp OR prednison ²	46 897	148 405	6502
#78	Dehydrocortisone OR apo-prednisone OR biocortone OR colisone OR cortan OR cortidelt OR cortiprex ^{1,3} 'dehydrocortisone'/exp OR dehydrocortisone OR 'apo prednisone'/exp OR 'apo prednisone' OR 'biocortone'/exp OR biocortone OR 'colisone'/exp OR colisone OR 'cortan'/exp OR cortan OR 'cortidelt'/exp OR cortidelt OR 'cortiprex'/exp OR cortiprex ²	46 878	143 287	7

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#79	dacorten OR de cortisyl OR decortancyl OR decortin OR decortine OR decortisyl OR dehydrocortisone OR dekortin OR delitison OR dellacort ^{1,3} OR 'dacorten'/exp OR dacorten OR de AND ('cortisyl'/exp OR cortisyl) OR 'decortancyl'/exp OR decortancyl OR 'decortin'/exp OR decortin OR 'decortine'/exp OR decortine OR 'decortisyl'/exp OR decortisyl OR 'dehydrocortisone'/exp OR dehydrocortisone OR 'dekortin'/exp OR dekortin OR 'delitison'/exp OR delitison OR dellacort ²	4 546 832	143 789	10
#80	delta 1 dehydrocortisone OR delta cortelan OR delta cortisone OR delta dome OR delta prenovis OR delta-dome OR deltacorten OR deltacortene ^{1,3} OR delta AND 1 AND ('dehydrocortisone'/exp OR dehydrocortisone) OR delta AND ('cortelan'/exp OR cortelan) OR delta AND ('cortisone'/exp OR cortisone) OR delta AND dome OR delta AND prenovis OR 'delta dome'/exp OR 'delta dome' OR 'deltacorten'/exp OR deltacorten OR 'deltacortene'/exp OR deltacortene ²	173 026	143 268	11
#81	deltacortisone OR deltacortone OR deltasone OR deltison OR deltisona OR deltra OR di adreson OR di-adreson OR diadreson ^{1,3} OR 'deltacortisone'/exp OR deltacortisone OR 'deltacortone'/exp OR deltacortone OR 'deltasone'/exp OR deltasone OR 'deltison'/exp OR deltison OR 'deltisona'/exp OR deltisona OR 'deltra'/exp OR deltra OR di AND ('adreson'/exp OR adreson) OR 'di adreson'/exp OR 'di adreson' OR 'diadreson'/exp OR diadreson ²	49 282	143 436	14
#82	drazone OR encorton OR encortone OR enkorton OR fernisone OR hostacortin OR insone OR lodotra ^{1,3} OR 'drazone'/exp OR drazone OR 'encorton'/exp OR encorton OR 'encortone'/exp OR encortone OR 'enkorton'/exp OR enkorton OR 'fernisone'/exp OR fernisone OR 'hostacortin'/exp OR hostacortin OR 'insone'/exp OR insone OR 'lodotra'/exp OR lodotra ²	46 885	143 289	10
#83	me-korti OR meprison OR metacortandracin OR meticorten OR meticortine ^{1,3} OR 'me korti'/exp OR 'me korti' OR 'meprison'/exp OR meprison OR 'metacortandracin'/exp OR metacortandracin OR 'meticorten'/exp OR meticorten OR 'meticortine'/exp OR meticortine ²	46 918	143 329	4
#84	nisona OR nsc 10023 OR nsc10023 OR orasone OR orisane OR panafcort OR paracort OR pehacort OR precort OR precortal ^{1,3} OR 'nisona'/exp OR nisona OR nsc AND 10023 OR 'nsc10023'/exp OR nsc10023 OR 'orasone'/exp OR orasone OR 'orisane'/exp OR orisane OR 'panafcort'/exp OR panafcort OR 'paracort'/exp OR paracort OR 'pehacort'/exp OR pehacort OR 'precort'/exp OR precort OR 'precortal'/exp OR precortal ²	46 859	143 262	8
#85	prednicen-m OR prednicorm OR prednicot OR prednidib OR prednisone OR prednitone OR pronison OR pronisone OR pronizone ^{1,3} OR 'prednicen m'/exp OR 'prednicen m' OR 'prednicorm'/exp OR prednicorm OR 'prednicot'/exp OR prednicot OR 'prednidib'/exp OR prednidib OR 'prednisone'/exp OR prednisone OR 'prednitone'/exp OR prednitone OR 'pronison'/exp OR pronison OR 'pronisone'/exp OR pronisone OR 'pronizone'/exp OR pronizone ²	46 868	148 370	6491
#86	pulmison OR rayos OR rectodelt OR servisone OR steerometz OR sterapred OR ultracorten OR urtilone OR winpred ^{1,3} OR 'pulmison'/exp OR pulmison OR 'rayos'/exp OR rayos OR 'rectodelt'/exp OR rectodelt OR 'servisone'/exp OR servisone OR 'steerometz'/exp OR steerometz OR 'sterapred'/exp OR sterapred OR 'ultracorten'/exp OR ultracorten OR 'urtilone'/exp OR urtilone OR 'winpred'/exp OR winpred ²	46 946	143 653	11
#87	#77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 (prednizon)	4 636 298	149 564	6522
#88	#76 AND #87 (bendamustyna+prednizon)	384	915	31
#89	#6 AND #12 AND #88 (szpiczak mnogi+panobinostat+bendamustyna+prednizon)	0	27	0
#90	#89**	-	1	0
#91	#90^	-	1	0
Wspólny komparator do porównania pośredniego (bortezomib+deksametazon)				
#92	#23 AND #46 (bortezomib+deksametazon)	1177	6 800	254
#93	#6 AND #23 AND #46 (szpiczak mnogi+bortezomib+deksametazon)	1003	5 216	235
#94	#93**^	349	216	221
Wspólny komparator do porównania pośredniego (bortezomib+deksametazon+talidomid)				
#95	#47 AND #57 (bortezomib+deksametazon+talidomid)	801	3 476	138
#96	#6 AND #47 AND #57 (szpiczak mnogi+bortezomib+deksametazon+talidomid)	709	2 971	131
#97	#96**^	248	136	120
Wspólny komparator do porównania pośredniego (lenalidomid+deksametazon)				

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#98	#46 AND #67 (lenalidomid+deksametazon)	733	4 835	210
#99	#6 AND #46 AND #67 (szpiczak mnogi+lenalidomid+deksametazon)	646	3 863	195
#100	#99**^	174	147	184
Wspólny komparator do porównania pośredniego (bendamustyna+prednizon)				
#101	#76 AND #87 (bendamustyna+prednizon)	384	915	31
#102	#6 AND #76 AND #87 (szpiczak mnogi+bendamustyna+prednizon)	56	243	13
#103	#102**^	16	9	13

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; **zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials; ^ publikacje w językach: English, German, French, Polish; # Word variations have been searched.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne oraz badania kliniczne bez grupy kontrolnej dotyczące oceny efektów klinicznych panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego/lekoopornego szpiczaka mnogiego. Odnaleziono także randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w podwójnym zamaskowaniu, w którym oceniano efekty kliniczne panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz placebo w analizowanym wskazaniu. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższym poziomie wiarygodności, w których oceniano efektywność kliniczną panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do schematów: talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem, w analizowanym wskazaniu klinicznym.

Przeprowadzono ponowny przegląd medycznych baz danych w celu odnalezienia wiarygodnych badań klinicznych dotyczących zastosowania wybranych schematów terapii w analizowanym wskazaniu i umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego efektów klinicznych schematu: panobinostat + bortezomib + deksametazon z trzema schematami wybranymi jako komparatory. W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa talidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem, a także bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego, a w szczególności u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej 2 schematy chemioterapii zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Od Zamawiającego otrzymano opracowanie wtórne zawierające wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego efektów klinicznych panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu w

skojarzeniu z deksametazonem w analizowanym wskazaniu. Ocena efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej względem komparatorów: talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem nie będzie możliwa ze względu na brak odpowiednich dowodów naukowych.

Po przeprowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, mając na uwadze ograniczenia uwarunkowane dostępnością badań klinicznych uwzględniających analizowaną populację pacjentów, przeprowadzono dodatkowe przeszukanie baz danych umożliwiające identyfikację badań klinicznych z grupą kontrolną oceniających jakiegokolwiek schemat zawierający bortezomib, lenalidomid lub bendamustynę w terapii nawrotowego i/lub lekoopornego szpiczaka mnogiego w III lub kolejnej linii leczenia.

Tabela 52. Strategia i wyniki szerokiego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania bortezomibu, lenalidomidu lub bendamustyny w leczeniu nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego (data wyszukiwania: 13.12.2015 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny – szpiczak mnogi				
#1	Multiple Myeloma OR Multiple Myelomas ^{1,3} multiple AND ('myeloma'/exp OR myeloma) OR multiple AND myelomas ²	41 348	792	2 342
#2	Plasma-Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myelomas OR Plasma Cell Myeloma OR Plasma Cell Myelomas ^{1,3} 'plasma cell'/exp OR 'plasma cell' AND ('myeloma'/exp OR myeloma) OR 'plasma cell'/exp OR 'plasma cell' AND myelomas OR 'plasma'/exp OR plasma AND ('cell'/exp OR cell) AND ('myeloma'/exp OR myeloma) OR 'plasma'/exp OR plasma AND ('cell'/exp OR cell) AND myelomas ²	41 981	282	157
#3	Kahler Disease OR morbus kahler ^{1,3} kahler AND ('disease'/exp OR disease) OR morbus AND kahler ²	41 466	744	37
#4	Myelomatosis OR Myelomatoses OR myeloma multiplex ^{1,3} 'myelomatosis'/exp OR myelomatosis OR myelomatoses OR 'myeloma'/exp OR myeloma AND multiplex ²	41 359	196	36
#5	Myeloma-Multiple OR Myeloma-Multiples ^{1,3} 'myeloma multiple'/exp OR 'myeloma multiple' OR 'myeloma multiples' ²	41 239	57 908	9
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	42 414	58 638	2 391
#7	relapsed OR resistant	363 619	466 715	15 479
#8	#6 AND #7	3 087	6 246	402
Interwencja – bortezomib				
#9	bortezomib ^{1,3} 'bortezomib'/exp OR bortezomib ²	5 922	20 134	577
#10	Velcade ^{1,3} 'velcade'/exp OR velcade ²	5 964	19 663	57
#11	PS 341 OR PS-341 OR ps341 ^{1,3} ps AND 341 OR 'ps 341'/exp OR 'ps 341' OR 'ps341'/exp OR ps341 ²	5 983	19 849	49
#12	LDP-341OR ldp341 OR mg341 OR mln341 ^{1,3} 'ldp 341or' AND ('ldp341'/exp OR ldp341) OR 'mg341'/exp OR mg341 OR 'mln341'/exp OR mln341 ²	6	19 615	2
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	6 025	20 395	626
Problem zdrowotny + bortezomib				
#14	#8 AND #13	997	3 027	184
#15	#14*	216	133	166#
#16	#15^	204	132	-
Interwencja – lenalidomid				

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#14	lenalidomide ^{1,3} 'lenalidomide'/exp OR lenalidomide ²	2 705	11 614	395
#15	Revlimid OR Revimid ^{1,3} 'revlimid'/exp OR revlimid OR 'revimid'/exp OR revimid ²	2 716	11 266	26
#16	CC 5013 OR CC5013 OR CC-5013 ^{1,3} cc AND 5013 OR 'cc5013'/exp OR cc5013 OR 'cc 5013'/exp OR 'cc 5013' ²	2 716	11 269	14
#17	cdc 501 OR cdc 5013 OR cdc501 OR cdc5013 ^{1,3} cdc AND 501 OR cdc AND 5013 OR 'cdc501'/exp OR cdc501 OR 'cdc5013'/exp OR cdc5013 ²	97	11 252	31
#18	IMiD3 cpd OR imid 3 OR enmd 0997 OR enmd0997 ^{1,3} 'imid3'/exp OR imid3 AND cpd OR imid AND 3 OR enmd AND 0997 OR 'enmd0997'/exp OR enmd0997 ²	2 961	11 251	24
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	3 075	11 645	447
Problem zdrowotny + lenalidomid				
#20	#8 AND #19	494	1 994	125
#21	#20*	76	74	111#
#22	#21^	76	73	-
Interwencja – bendamustyna				
#23	bendamustine OR bendamustin ^{1,3} 'bendamustine'/exp OR bendamustine OR bendamustin ²	694	3 339	103
#24	Cytosasan OR cytotasane ^{1,3} 'cytosasan'/exp OR cytosasan OR 'cytotasane'/exp OR cytotasane ²	697	3 232	2
#25	Ribomustin OR Treanda OR levact ^{1,3} 'ribomustin'/exp OR ribomustin OR 'treanda'/exp OR treanda OR 'levact'/exp OR levact ²	688	3 227	2
#26	IMET 3393 OR cimet 3393 OR Zimet 3393 ^{1,3} 'imet'/exp OR imet AND 3393 OR 'cimet'/exp OR cimet AND 3393 OR zimet AND 3393 ²	690	18	1
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	710	3 348	104
Problem zdrowotny + bendamustyna				
#28	#8 AND #27	44	235	6
#29	#28*	7	6	6#
#30	#29^	7	6	-

*zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials; ^ publikacje w językach: English, German, French, Polish; # Word variations have been searched.

Podsumowanie: W wyniku kolejnego przeszukania trzech głównych medycznych baz danych, a następnie selekcji zidentyfikowanych publikacji nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych z grupą kontrolną spełniających predefiniowane kryteria w zakresie analizowanej populacji (wyłącznie terapia trzeciej lub kolejnej linii), za wyjątkiem subanalizy z badań MM-009 i MM-010 [64].

17.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 53. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w leczeniu nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego (data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2015 rok)

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	panobinostat	1
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	panobinostat	2
European Medicines Agency (EMA)	#1	panobinostat	41
Food and Drug Administration (FDA)	#1	panobinostat	45
Health Canada (HC)	#1	panobinostat	4
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	panobinostat	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	panobinostat	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	panobinostat	2
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	panobinostat	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	panobinostat	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	panobinostat	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	panobinostat	0
Trip Database	#1	panobinostat	213
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	panobinostat	0
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	panobinostat AND multiple myeloma	26

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia do dodatkowej oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa panobinostatu stosowanego w analizowanym wskazaniu.

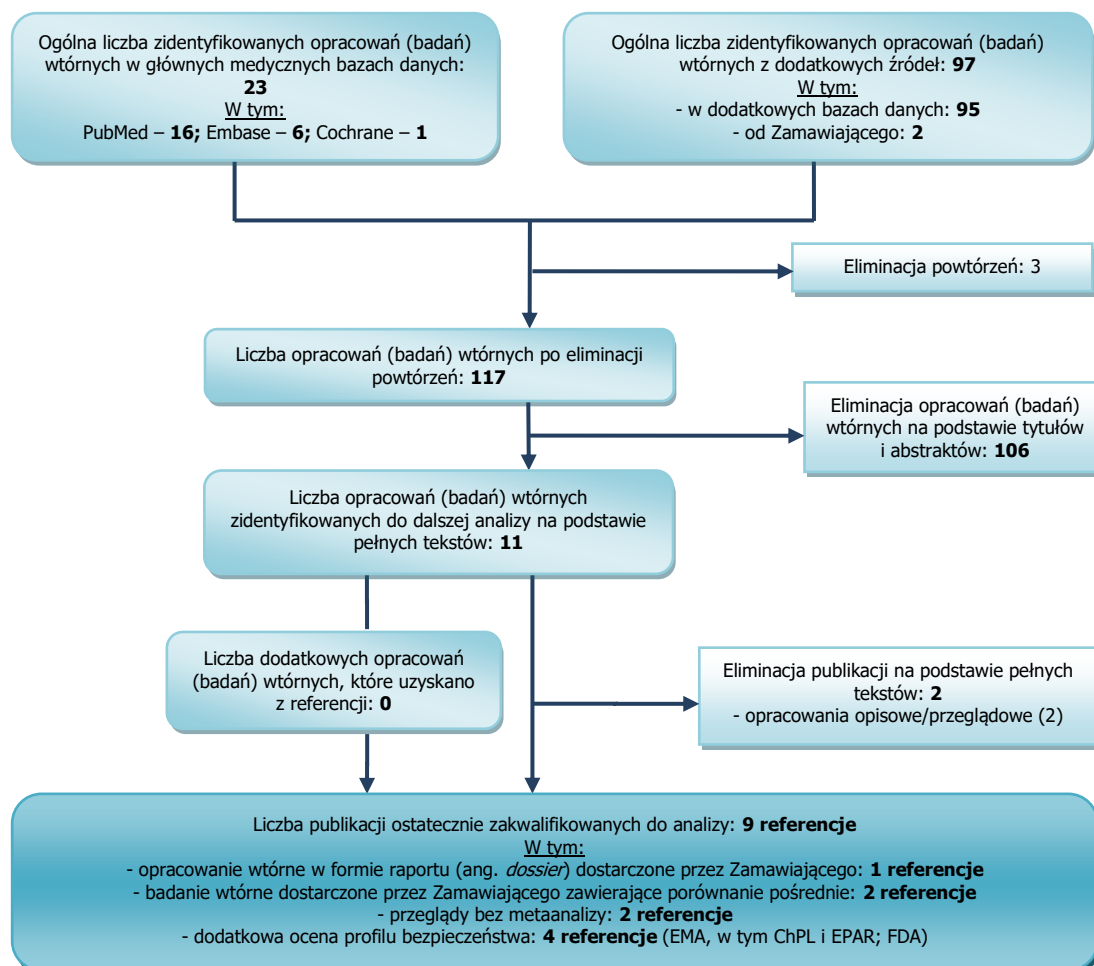
17.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkadziesiąt publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej panobinostatu (stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – szerokie wyszukiwanie



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) panobinostatu stosowanego w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.

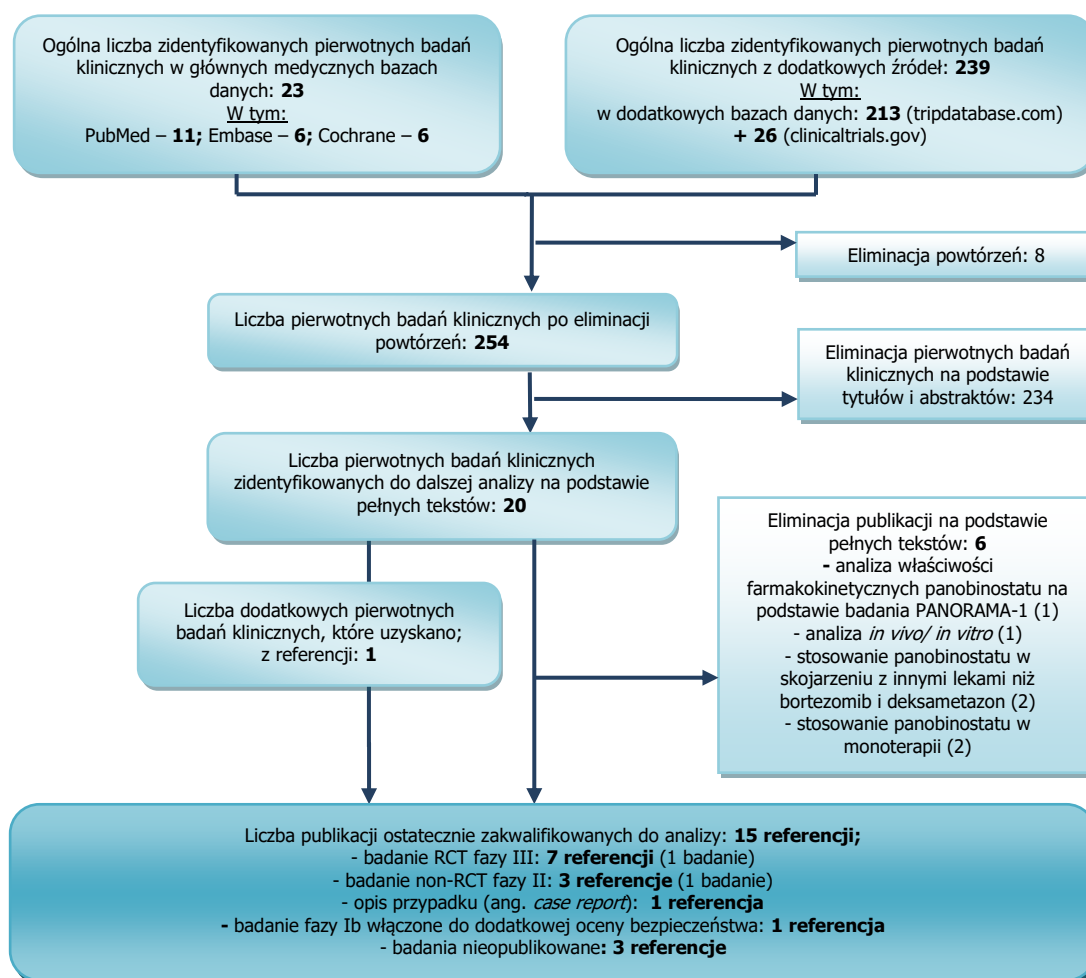
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 1 raport dotyczących efektywności klinicznej panobinostatu w analizowanym wskazaniu otrzymany od Zleceniodawcy (ang. *global value dossier*) [17],
- 1 opracowanie (badanie) wtórne, w ramach którego przeprowadzono pośrednie porównanie efektywności klinicznej panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanym wskazaniu otrzymany od Zleceniodawcy [18]-[19],
- 2 opracowania wtórne bez metaanalizy dotyczące zastosowania panobinostatu w leczeniu

szpiczaka mnogiego [20], [21],

- 4 publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania panobinostatu (opracowania europejskiej agencji EMA – [13] (ChPL), [14] (EPAR), [15] oraz opracowanie amerykańskiej agencji FDA [16]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (oceniających technologie wnioskowaną w danym wskazaniu) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – szerokie wyszukiwanie



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) panobinostatu w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy z podwójnym zamaskowaniem, bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i

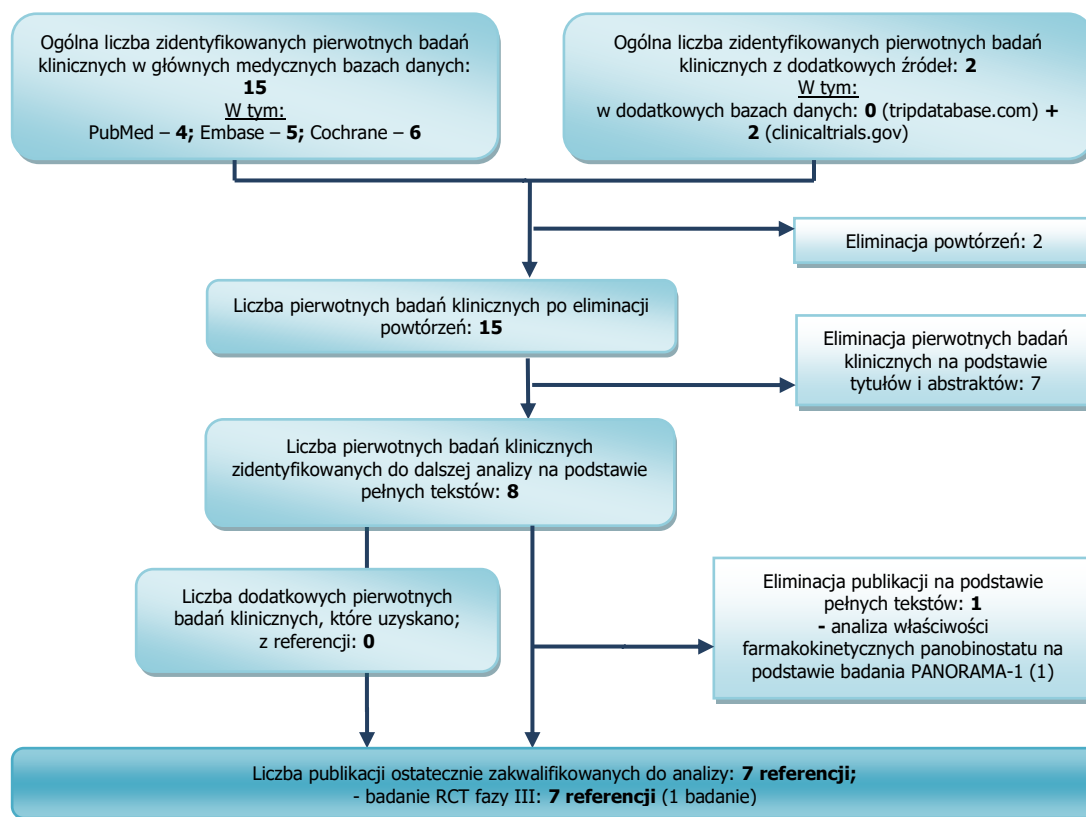
Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



placebo u pacjentów z nawrotowym lub/i lekoopornym szpiczakiem mnogim (opisane w 6 referencjach; publikacja pełnotekstowa [1], dane z rejestru badań klinicznych [2], abstrakt konferencyjny [3] dotyczący najnowszych wyników raportowanych po opublikowaniu artykułu [1], publikacja pełnotekstowa dostępna *online* [4], abstrakty [5], [6], [7] opublikowane przed ukazaniem się artykułu pełnotekstowego [1] zawierające wstępne wyniki badania),

- 1 nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II, oceniające efekty kliniczne stosowania schematu opartego na panobinostacie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym na bortezomib szpiczakiem mnogim (opisane w 3 referencjach: publikacja pełnotekstowa [8], dane z rejestru badań klinicznych [9], abstrakt [10]).
- 1 opis przypadków (ang. *case report*) [11],
- 1 nierandomizowane badanie kliniczne fazy Ib, w którym oceniano profil bezpieczeństwa panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem (i deksametazonem – w oparciu o decyzję badacza) u pacjentów z nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim [12],
- 3 badania nieopublikowane opisane na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) [22], [23], [24].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (oceniających technologie wnioskowaną i komparator 1. w danym wskazaniu) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.

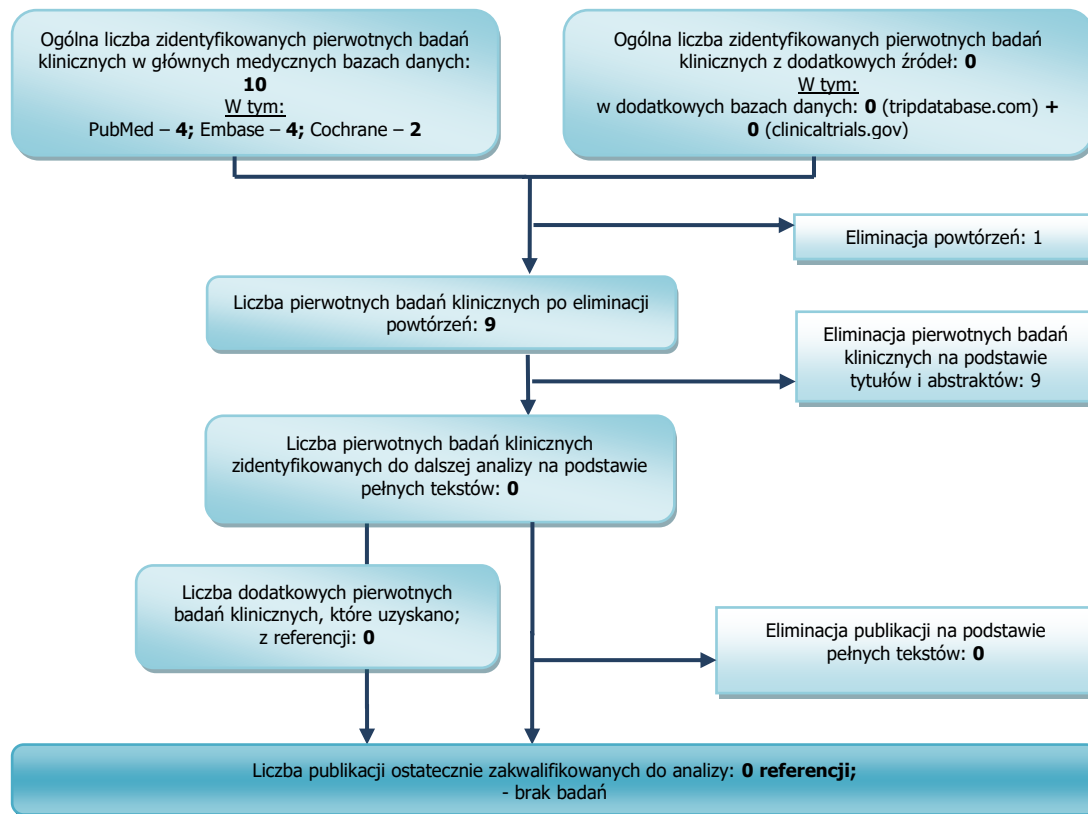
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy z podwójnym zamaskowaniem, bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i placebo u pacjentów z nawrotowym lub/i lekoopornym szpiczakiem mnogim (opisane w 6 referencjach jw. [1]-[7]).

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



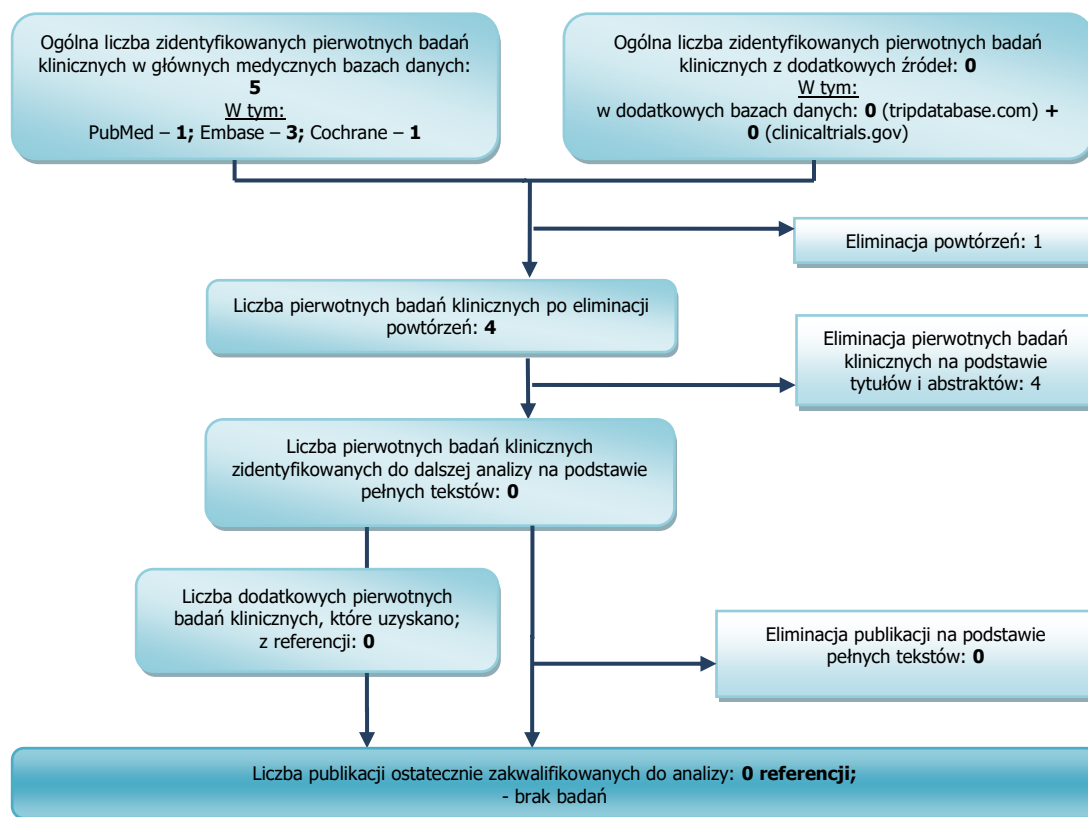
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (oceniających technologie wnioskowaną i komparator 2. w danym wskazaniu) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do talidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do talidomidu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (oceniających technologie wnioskowaną i komparator 3. w danym wskazaniu) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



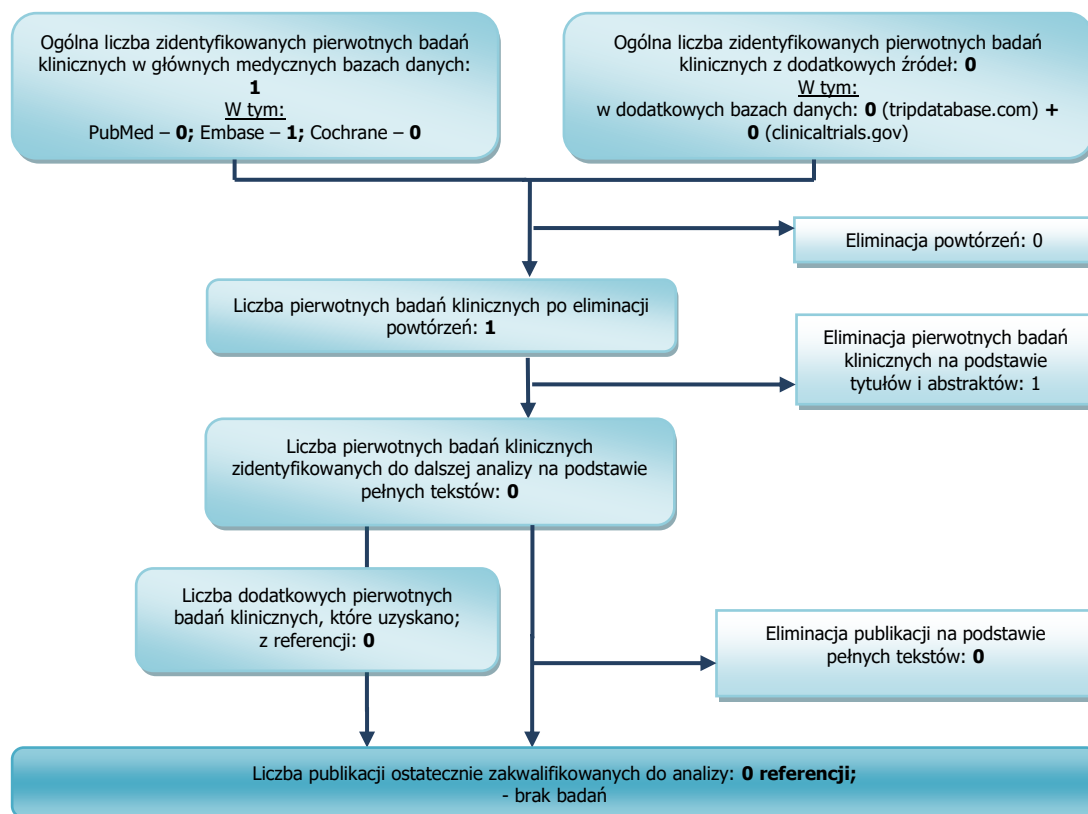
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanym wskazaniu. Niemniej, od Zamawiającego otrzymano badanie wtórne, w ramach którego przeprowadzono pośrednie porównanie efektywności klinicznej panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanym wskazaniu [18]-[19].

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (oceniających technologie wnioskowaną i komparator 4. w danym wskazaniu) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do bendamustyny stosowanej w skojarzeniu z prednizonem w analizowanym wskazaniu.

Strategia wyszukiwania o wysokiej czułości umożliwiła odnalezienie wszystkich dostępnych badań klinicznych dotyczących zastosowania interwencji wnioskowanej w analizowanym wskazaniu, w tym badania rejestracyjnego dla produktu Farydak®. Selekcja odnalezionych doniesień naukowych (nielicznych) na podstawie analizy abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji umożliwiła wyeliminowanie badań, w których dawkowanie lub schemat podawania badanej interwencji odbiegały od interwencji wskazanej we wniosku o refundację.

17.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania panobinostatu (produkt leczniczy Farydak®) w leczeniu szpiczaka mnogiego, z wyjątkiem:

- badań klinicznych, w których panobinostat stosowano w innym wskazaniu niż analizowane,
- badań klinicznych, w których panobinostat stosowano w leczeniu pierwszego lub drugiego rzutu szpiczaka mnogiego,
- badań klinicznych, w których panobinostat stosowano w skojarzeniu z innymi lekami niż bortezomib i deksametazon,
- opracowań przeglądowych (nie będących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, metaanalizą, analizą zbiorczą), farmakoekonomicznych i oceniających efektywność kosztową, a także jakichkolwiek badań wtórnych, w których uwzględniono pierwotne badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej,
- badań: oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne, przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach lub z zastosowaniem modeli zwierzęcych.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 54. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania panobinostatu w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania, w których panobinostat stosowano w skojarzeniu z innymi lekami niż bortezomib i deksametazon	Offidani i wsp., 2012 (panobinostat+melfalan+talidomid+prednizon) [25], Berenson i wsp., 2014 (panobinostat+melfalan) [26]
Badania, w których panobinostat stosowano w monoterapii	Wolf i wsp., 2012 [27], DeAngelo i wsp., 2013 [30]
Publikacja dotycząca badania o akronimie PANORAMA-1; analiza farmakokinetyczna i farmakodynamiczna zastosowanego leczenia	Mu i wsp., 2015 [29]
Opracowania przeglądowe	Laubach i wsp., 2015 [28], Libby i wsp., 2015 [31]
Analizy <i>in vivo</i> oraz <i>in vitro</i> uzasadniające zastosowanie panobinostatu w skojarzeniu z deksametazonem oraz z bortezomibem lub lenalidomidem	Ocio i wsp., 2010 [32]

17.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Farydak® (panobinostat) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [36].

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



17.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 55. Charakterystyka badań klinicznych o akronimach PANORAMA-1 oraz PANORAMA-2 włączonych do niniejszej analizy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Randomizowane badania kliniczne; panobiostat + bortezomib + deksametazon vs placebo + bortezomib + deksametazon (PANORAMA-1)					
PANORAMA-1; San-Miguel i wsp., 2014 [1]-[7]	<p>Wieloośrodkowe (215 ośrodków klinicznych w 34 krajach), randomizowane badanie z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem fazy IIb (grupy równoległe), typ IIA[^]</p> <p>Czas trwania badania: 21 I 2010 – 29 II 2012.</p> <p>Sponsor: <i>Novartis Pharmaceuticals</i>. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A); jakość wyników: wysoka.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> panobinostat + bortezomib + deksametazon, N=387.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo + bortezomib + deksametazon, N=381.</p> <p>Okres obserwacji: 29 miesięcy.</p> <p>W pierwszej fazie leczenia (8 cykli 3-tygodniowych: 2 tygodnie podawania leków + 1 tydzień bez leków) pacjenci otrzymywali doustnie panobinostat w dawce 20 mg (grupa badana) lub placebo (grupa kontrolna) trzy razy w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a także dożylnie bortezomib w dawce 1,3 mg/m² w 1., 4., 8. oraz 11. dniu cyklu. Deksametazon w dawce 20 mg był podawany doustnie w dniu przyjmowania</p>	<p><u>skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji choroby, - czas przeżycia całkowitego, - czas do wystąpienia progresji choroby, - odpowiedź na leczenie, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, - zgon z jakichkolwiek przyczyn, - zmiana jakości życia. <p><u>profil bezpieczeństwa – rzwyko wystąpienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jakichkolwiek działań niepożądanych, - działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia, - ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań niepożądanych, - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, - zgonu z powodu działań niepożądanych. 	<p><u>grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - działania niepożądane – 130 - progresja choroby – 82 - wycofanie zgody na udział w badaniu – 34 - inne – 13. <p><u>grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - działania niepożądane – 66 - progresja choroby – 153 - wycofanie zgody na udział w badaniu – 18 - inne – 20. 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥18 lat, - udokumentowany, nawrotowy lub nawrotowy/ lekooporny szpiczak mnogi, - 1-3 wcześniejsze linie leczenia, - stan sprawności według ECOG ≤2, - całkowita liczba neutrofilów: ≥1,5x10⁹/litr, - liczba płytek krwi ≥100x10⁹/litr, - klirens kreatyniny ≥60 ml/minutę, - prawidłowy poziom elektrolitów, - prawidłowa funkcja wątroby, - stężenie kreatyniny w surowicy ≤1,5x górnej granicy normy. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szpiczak mnogi pierwotnie lekooporny lub oporny na bortezomib, - obwodowa neuropatia o ≥2. stopniu nasilenia, - niekontrolowana biegunka o ≥2. stopniu nasilenia, - upośledzona funkcja serca (QTcF ≥450 ms) lub inne kliniczne objawy chorób serca lub naczyń krwionośnych (np. niekontrolowane nadciśnienie), - wcześniejsze stosowanie inhibitorów deacetylazy, - wcześniejsze leczenie szpiczaka w czasie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania, - wcześniejsze stosowanie terapii eksperymentalnej lub biologicznej immunoterapii (w tym przyjmowanie przeciwciał monoklonalnych) w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - wcześniejsza radioterapia w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>bortezomibu oraz po podaniu bortezomibu.</p> <p>W drugiej fazie leczenia panobinostat i placebo podane były w analogicznym schemacie jak w fazie pierwszej, bortezomib stosowano raz na tydzień w tygodniach 1., 2., 4. oraz 5., a deksametazon podawano w takim samym schemacie jak bortezomib.</p>			
Nierandomizowane badania kliniczne; panobiostat + bortezomib + deksametazon (PANORAMA-2)					
<p>PANORAMA-2; Richardson i wsp., 2013 2013 [8]-[10]</p>	<p>Wieloośrodkowe (12 ośrodków) badanie bez grupy kontrolnej, randomizacji i zamaskowania (otwarte) fazy II, typ IVC^</p> <p>Czas trwania badania: VI 2010 – VII 2011.</p> <p>Sponsor: <i>Novartis Pharmaceuticals Corporation and Novartis research funding.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: średnia.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> panobinostat + bortezomib + deksametazon, N=55.</p> <p>Okres obserwacji: 24 miesiące.</p> <p>Pierwsza faza leczenia obejmowała 8 cykli 3-tygodniowych, w których podawano: panobinostat w dawce 20 mg doustnie (3 razy w tygodniu w tygodniach 1. oraz 2.), bortezomib w dawce 1,3 mg/m² dożylnie (2 razy w tygodniu w tygodniach 1. oraz 2.) oraz deksametazon w dawce 20 mg doustnie (4 razy w tygodniu w tygodniach 1. oraz 2. [w dniu podania bortezomibu oraz w</p>	<p><u>skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie, - korzyść kliniczna, - czas przeżycia wolny od progresji choroby, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie. <p><u>profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jakichkolwiek działań niepożądanych, - ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań niepożądanych, - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. 	Brak danych.	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥18 lat, - udokumentowany, nawrotowy oraz oporny na bortezomib szpiczak mnogi (progresja w okresie 60 dni od ostatniej terapii zawierającej bortezomib), - co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, - wcześniejsze stosowanie leku immunomodulującego, - stan sprawności według ECOG <2, - mierzalna choroba definiowana jako poziom białka M w surowicy >10 g/litr lub w moczu >200 mg/24 godziny, - całkowita liczba neutrofilów: ≥1,0x10⁹/litr, - liczba płytek krwi ≥70x10⁹/litr, - prawidłowy poziom elektrolitów, - aktywność transaminazy <2,5x górnej granicy normy. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szpiczak mnogi pierwotnie lekooporny, - wcześniejsze stosowanie inhibitorów deacetylazy, - wcześniejszy, allogeniczny przeszczep komórek oraz choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi” wymagająca terapii immunosupresyjnej, - obwodowa neuropatia o >2. stopniu nasilenia.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>dniu po podaniu bortezomibu]).</p> <p>Pacjenci, u których stwierdzono korzyści kliniczne w trakcie pierwszej fazy leczenia, mogli kontynuować terapię w drugiej fazie badania, która obejmowała 6-tygodniowe cykle podawania panobinostatu (3 razy w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. oraz 5.), bortezomib (1 raz w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. oraz 5.) oraz deksametazon (w dniach podawania bortezomibu oraz dzień po podaniu bortezomibu) do czasu wystąpienia progresji choroby, zgonu, toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p>			

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Tabela 56. Charakterystyka populacji włączonej do badania PANORAMA-1 (populacja ogólna) [1].

	Panobinostat, bortezomib, deksametazon N=387	Placebo, bortezomib, deksametazon N=381
Wiek (zakres [lata])	63 (56–69)	63 (56–68)
Grupa wiekowa: <65 lat (n, %)	225 (58%)	220 (58%)
Grupa wiekowa: 65-74 lat (n, %)	127 (33%)	133 (35%)
Grupa wiekowa: ≥75 lat (n, %)	35 (9%)	28 (7%)
Płeć męska (n, %)	202 (52%)	205 (54%)
Płeć żeńska (n, %)	185 (48%)	176 (46%)
Rasa biała (n, %)	249 (64%)	250 (66%)
Rasa czarna (n, %)	5 (1%)	17 (4%)
Rasa azjatycka (n, %)	128 (33%)	104 (27%)
Inna rasa (n, %)	5 (1%)	10 (3%)
Status sprawności pacjenta według ECOG		
0 (n, %)	175 (45%)	162 (43%)
1 (n, %)	191 (49%)	186 (49%)
2 (n, %)	19 (5%)	29 (8%)
Klirens kreatyniny		
60–89 ml/minutę (n, %)	265 (68%)	249 (65%)
≥90 ml/minutę (n, %)	120 (31%)	129 (34%)
brak danych (n, %)	2 (<1%)	3 (<1%)
Stan zaawansowania według klasyfikacji ISS		
Stadium I (n, %)	156 (40%)	152 (40%)
Stadium II (n, %)	104 (27%)	92 (24%)
Stadium III (n, %)	77 (20%)	86 (23%)
Nie oceniono (n, %)	50 (13%)	51 (13%)
Charakterystyka szpiczaka mnogiego		
Nawrotowy lub oporny (n, %)	134 (35%)	141 (37%)
Nawrotowy (n, %)	247 (64%)	235 (62%)
Inny (n, %)	6 (2%)	5 (1%)
Wcześniejszy autologiczny przeszczep komórek macierzystych		
Nie (n, %)	172 (44%)	157 (41%)
Tak (n, %)	215 (56%)	224 (59%)
Wcześniejsze rzuty leczenia		

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



1 linia (n, %)	197 (51%)	198 (52%)
2 linia (n, %)	124 (32%)	108 (28%)
3 linia (n, %)	64 (17%)	75 (20%)
Leki stosowane w czasie wcześniejszych terapii		
bortezomib (n, %)	169 (44%)	161 (42%)
lenalidomid (n, %)	72 (19%)	85 (22%)
talidomid (n, %)	205 (53%)	188 (49%)
melfalan (doustnie) (n, %)	118 (30%)	102 (27%)
cyklofosfamid (n, %)	182 (47%)	166 (44%)
deksametazon (n, %)	308 (80%)	315 (83%)
bortezomib + lek immunomodulujący (n, %)	94 (24%)	99 (26%)
bortezomib + deksametazon (n, %)	147 (38%)	143 (38%)

Tabela 57. Charakterystyka populacji włączonej do badania PANORAMA-1 (subpopulacja pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący) [4], [17].

	Panobinostat, bortezomib, deksametazon N=73	Placebo, bortezomib, deksametazon N=74
Wiek (mediana, zakres [lata])	61,0 (33–79)	60,5 (32–77)
Czas od rozpoznania choroby (mediana, zakres [miesiące])	52,9 (10,3–308,1)	46,3 (11,9–164,8)
Liczba wcześniejszych terapii (mediana, zakres)	3 (2–4)	3 (2–3)
Płeć żeńska (n, %)	32 (43,8%)	41 (55,4%)
Rasa biała (n, %)	48 (65,8%)	49 (66,2%)
Rasa czarna (n, %)	1 (1,4%)	3 (4,1%)
Rasa azjatycka (n, %)	24 (32,9%)	21 (28,4%)
Inna rasa (n, %)	0 (0%)	1 (1,4%)
Status sprawności pacjenta według ECOG		
0 (n, %)	41 (56,2%)	26 (35,1%)
≥1 (n, %)	32 (43,8%)	45 (60,8%)
Stan zaawansowania według klasyfikacji ISS		
Stadium I (n, %)	31 (43%)	25 (34%)
Stadium II (n, %)	17 (23%)	15 (20%)
Stadium III (n, %)	15 (21%)	19 (26%)

17.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Nie oceniono (n, %)	10 (14%)	15 (20%)
Charakterystyka szpiczaka mnogiego		
Nawrotowy lub oporny (n, %)	34 (46,6%)	43 (58,1%)
Nawrotowy (n, %)	39 (53,4%)	30 (40,5%)
Inny (n, %)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Wcześniejszy autologiczny przeszczep komórek macierzystych		
Tak (n, %)	54 (74,0%)	47 (63,5%)
Liczba wcześniejszych linii leczenia		
2 (n, %)	32 (43,8%)	31 (41,9%)
3 (n, %)	40 (54,8%)	43 (58,1%)
>3 (n, %)	1 (1,4%)	0 (0,0%)
Leki stosowane w czasie wcześniejszych terapii		
bortezomib (n, %)	73 (100,0%)	74 (100,0%)
lenalidomid (n, %)	28 (38,4%)	37 (50,0%)
talidomid (n, %)	63 (86,3%)	50 (67,6%)
melfalan (n, %)	65 (89,0%)	57 (77,0%)
cyklofosfamid (n, %)	38 (52,1%)	32 (43,2%)
deksametazon (n, %)	69 (94,5%)	74 (100,0%)
bortezomib + lenalidomid (n, %)	28 (38,4%)	37 (50,0%)
bortezomib + deksametazon (n, %)	69 (94,5%)	74 (100,0%)
bortezomib + lek immunomodulujący	73 (100,0%)	74 (100,0%)
doksorubicyna	27 (37,0%)	31 (41,9%)
etopozyd	10 (13,7%)	6 (8,1%)
prednizolon	9 (12,3%)	9 (12,2%)
prednizon	9 (12,3%)	8 (10,8%)
winkrystyna	24 (32,9%)	24 (32,4%)
inna	26 (35,6%)	26 (35,1%)

Tabela 58. Charakterystyka populacji włączonej do badania PANORAMA-2 [8].

	Panobinostat, bortezomib, deksametazon N=55
Wiek (mediana, zakres [lata])	61 (41-88)
Grupa wiekowa: ≥65 lat (n, %)	21 (38,2%)
Płeć męska (n, %)	29 (52,7%)

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Płeć żeńska (n, %)	26 (47,3%)
Mediana czasu od postawienia diagnozy (zakres [miesiące])	54,8 (7,5-263,6)
Status sprawności pacjenta według ECOG	
0 (n, %)	26 (47,3%)
1 (n, %)	25 (45,5%)
2 (n, %)	4 (7,3%)
Stan zaawansowania według klasyfikacji ISS	
Stadium I (n, %)	18 (32,7%)
Stadium II (n, %)	23 (41,8%)
Stadium III (n, %)	13 (23,6%)
Brak danych (n, %)	1 (1,8%)
Podtyp immunoglobulin	
IgG (n, %)	35 (63,6%)
IgA (n, %)	12 (21,8%)
IgM (n, %)	1 (1,8%)
Nie określono (n, %)	7 (12,7%)
Podtyp łańcucha lekkiego immunoglobulin	
κ (n, %)	37 (67,3%)
λ (n, %)	16 (29,1%)
Nie określono (n, %)	2 (3,6%)
Wcześniejsza terapia	
bortezomib (n, %)	55 (100,0%)
deksametazon (n, %)	55 (100,0%)
lenalidomid (n, %)	54 (98,2%)
talidomid (n, %)	38 (69,1%)
Liczba wcześniejszych schematów leczenia (mediana, zakres)	4 (2-11)
Liczba wcześniejszych schematów leczenia zawierających bortezomib (mediana, zakres)	2 (1-6)
Wcześniejszy autologiczny przeszczep komórek macierzystych (n, %)	31 (56,4%)
Mediana całkowitego czasu wcześniejszej terapii bortezomibem (zakres [miesiące])	8,7 (1,6-42,6)
Progresja w czasie ostatniej terapii schematem z bortezomibem (n, %)	40 (72,7%)
Progresja w czasie ≤60 dni po ostatniej terapii schematem z bortezomibem (n, %)	15 (27,3%)
Stosowanie bortezomibu w czasie ostatniej terapii (n, %)	27 (49,1%)

17.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Stosowanie deksametazonu w czasie ostatniej terapii (n, %)	37 (67,3%)
Stosowanie deksametazonu w czasie ostatniej terapii zawierającej bortezomib (n, %)	45 (81,8%)
Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie w czasie ostatniej terapii	
Całkowita odpowiedź	1 (1,8%)
Częściowa odpowiedź	11 (20,0%)
Minimalna odpowiedź	10 (18,2%)
Stabilna choroba	8 (14,5%)
Progresywna choroba	17 (30,9%)
Brak odpowiedzi	5 (9,1%)
Brak danych	3 (5,5%)

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



17.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania strony internetowej rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 3 badania nieopublikowane (badania trwające i rekrutujące pacjentów, badania zakończone, których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane) dotyczących zastosowania panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub lekoopornego szpiczaka mnogiego [22], [23], [24].

Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego zawierającego panobinostat, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 59. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących stosowania panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego/lekoopornego szpiczaka mnogiego.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[22]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02204553.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> <i>An Expanded Treatment Protocol of Panobinostat (LBH589) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Who Have Had at Least One Prior Line of Therapy.</i></p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals.</p>	Program rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access</i>); wielośrodkowy, otwarty protokół.	Program jest aktualnie (listopad 2015) dostępny.	<ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego, - co najmniej 1 wcześniejsza linia leczenia, - konieczność ponownej terapii według kryteriów IMWG (Kyle i wsp., 2003). 	50-100	Panobinostat podawany w dawce początkowej 20 mg doustnie trzy razy na tydzień przez dwa tygodnie i następnie tydzień przerwy.	zakończenie badania: wrzesień 2015 lub do momentu dopuszczenia produktu do obrotu.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
						<p>Bortezomib podawany dożylnie lub podskórnie dwa razy w tygodniu w dniach 1 oraz 4 przez dwa tygodnie następnie tydzień przerwy</p> <p>Deksametazon w dawce 20 mg doustnie</p>	
[23]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02568943.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> <i>An Open-label, Multi-center, Expanded Treatment Protocol of Oral Panobinostat in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed, and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i></p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals.</p>	Wieloośrodkowy, otwarty protokół rozszerzonego leczenia.	Program jest aktualnie (listopad 2015) dostępny.	<p>- wiek \geq 18 lat,</p> <p>- świadoma zgoda na udział w badaniu</p> <p>- rozpoznanie szpiczaka mnogiego na podstawie kryteriów IMWG 2014.</p>	brak danych.	<p>Panobinostat podawany trzy razy na tydzień</p> <p>Bortezomib podawany dwa razy na tydzień</p> <p>Deksametazon podawany dwukrotnie w ciągu tygodnia</p>	zakończenie badania: lipiec 2017 lub do momentu dopuszczenia produktu do obrotu i jego refundacji.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
						leczenia przez dwa dni	
[24]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02290431.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> <i>A Phase II, Multi-center, Single Arm, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Panobinostat in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Japanese Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i></p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals.</p>	<p>Badanie interwencyjne II fazy, otwarte bez grupy kontrolnej.</p> <p>Końcowa klasyfikacja: ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii.</p> <p>Cel: leczenie.</p>	<p>Badanie aktualnie (listopad 2015) rekrutuje pacjentów.</p>	<p>- rozpoznanie nawrotowego lub/i lekoopornego szpiczaka mnogiego,</p> <p>- mierzalny poziom komponenty M w surowicy krwi lub moczu.</p>	33	<p>Panobinostat + bortezomib + deksametazon.</p> <p>Brak dokładnych danych na temat schematu podawania leków</p>	<p>grudzień 2014/ grudzień 2017.</p>

17.6. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 60. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie PANORAMA-1 [1]-[7].

[ref]	Badanie PANORAMA-1 [1]-[7]		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	-
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Randomizacja ze stratyfikacją
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4	

17.7. OCENA BADAŃ W SKALI GRADE

Tabela 61. Ocena jakości dowodów naukowych z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

Badanie kliniczne [1]-[7]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe (215 ośrodków klinicznych w 34 państwach), randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację ze stratyfikacją, w referencyjnej publikacji [1] podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne [8]-[10]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe (12 ośrodków klinicznych) badanie bez grupy kontrolnej, bez randomizacji i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji i zamaskowania (badanie otwarte), mała liczebność grupy badanej.	

17.8. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 62. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza
Kwestionariusz <i>European Organization for Research of Life Questionnaire Core 30 Items</i> ; EORTC QLQ-C30	Skala EORTC służy do określenia jakości życia osób z nowotworem i składa się z 2 części: <ul style="list-style-type: none"> podstawowej – QLQ-C30, która jest wspólna dla wszystkich nowotworów, dotychczasowej – charakterystycznej dla danego nowotworu. Jest to międzynarodowe wystandaryzowane narzędzie badawcze składające się z 5 funkcjonalnych skal, 3 skal objawowych i skali do oceny ogólnej jakości życia QoL oraz 6 pojedynczych punktów.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



17.9. TABELE POMOCNICZE

Tabela 63. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 64. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly</i> , <i>random</i> , <i>randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 65. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodycie badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związku/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1		
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki	-1		Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędów reporting	-1		Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 66. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub metaanaliz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

*na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 67. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 68. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: Alicja Mikrut, Małgorzata Gawin.

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Jadad</i> :		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepią próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepią próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna