

**Pomalidomid (Imnovid®)
w skojarzeniu z deksametazonem
w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim
po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia
lenalidomidem i bortezomibem**

Analiza kliniczna



Warszawa
grudzień 2016

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie:

[REDACTED] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2016.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

W niniejszej analizie deksametazon stanowi jedyny komparator dla pomalidomidu, pomimo możliwości stosowania również wielu innych terapii w leczeniu III i dalszych linii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego (brak jest jednoznacznego określenia postępowania w tak zaawansowanej postaci szpiczaka), ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii niż deksametazon (na podstawie wstępnego przeglądu doniesień naukowych potwierdzony w toku niniejszej analizy).

Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz uzupełniająco w analizie bezpieczeństwa na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności. Dodatkowo przedstawiono także informacje dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w dokumencie *Periodic Safety Update Report* (dane do 07.02.2016 r., dane dostarczone przez Wnioskodawcę).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 09.12.2016 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu – badanie MM-003 (8 publikacji).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem monoterapii, na podstawie badania MM-003 wykazała:

w analizie skuteczności:

- **istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji** (mediana PFS, miesiące) w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, ocena po 10 miesiącach: 4 (95% CI: 3,6; 4,7) vs 1,9 (95% CI: 1,9; 2,2); HR=0,48 (95% CI: 0,39; 0,60), p<0,001; przedłużona obserwacja (15 miesięcy): 4,0 vs 1,9 miesiąca; HR=0,50, p<0,001;
- **istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego** (mediana OS, miesiące) w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą

otrzymujących deksametazon, ocena po 10 miesiącach: 12,7 (95% CI: 10,4; 15,5) vs 8,1 (95% CI: 6,9; 10,8); HR=0,74 (95% CI: 0,56; 0,97), p=0,03; przedłużona obserwacja (15 miesięcy): 13,1 vs 8,1 miesiąca; HR=0,72, p=0,009; w przypadku uwzględnienia korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu wyniki wskazywały na jeszcze większe korzyści dla pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem (tj. zmniejszenie mediany czasu OS w grupie deksametazonu z 8,1 do 5,7 m-cy; ocena po 10 miesiącach: HR=0,52 (95% CI: 0,39; 0,68, p<0,05);

- **istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji choroby** (mediana TTP, miesiące) w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, odpowiednio: 4,7 (95% CI: 4,0; 6,0) vs 2,1 (95% CI: 1,9; 2,5); HR=0,46 (95% CI: 0,36; 0,59), p<0,001;
- **ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie** w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, RR=3,21 (95% CI: 1,93; 5,34), p<0,001, RD=21,65 (95% CI: 14,61; 28,70), p<0,001;
- dłuższy czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wśród chorych, którzy uzyskali przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie, w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, ocena po 10 miesiącach: 7,0 miesiący (6,0; 9,0) vs 6,1 miesiąca (1,4; 8,5); HR=0,52 (95% CI: 0,25; 1,05), p=0,06 – wynik nieistotny statystycznie; przedłużona obserwacja (15 miesięcy): 7,5 vs 5,1 miesiąca, p=0,031;
- ocena jakości życia: wyniki istotne statystycznie na korzyść pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem obserwowano w 5 z 8 analizowanych domen (użyteczności zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, zmęczenie, i skutki uboczne) w różnych cyklach leczenia;

w analizie bezpieczeństwa:

- **istotnie niższe ryzyko zgonów z powodu infekcji** obserwowano w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, RR=0,47 (95% CI: 0,23; 0,94), p=0,03; RD=-5,33 (95% CI: -10,69; 0,03), p=0,05; liczba zgonów związanych z leczeniem była zbliżona w obu grupach - wyniosła 11 (3,7%) w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 7 (4,7%) w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii;
- odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był zbliżony w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon i w grupie otrzymujących deksametazon;
- **zbliżone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie** w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon i w grupie leczonych deksametazonem, RR=1,14 (95% CI: 0,96; 1,36), p=0,13; RD=7,67 (95% CI: -2,04; 17,37), p=0,12;
 - o istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych 5. stopnia związanych z leczeniem w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, RR=0,42 (95% CI: 0,19; 0,92), p=0,03; RD=-5,00 (95% CI: -9,98; -0,02), p=0,05;
 - o istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 4. i 3. stopnia związanej z leczeniem w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon

- w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, odpowiednio: RR=3,00 (95% CI: 1,63; 5,51), $p<0,001$; RD=14,67 (95% CI: 8,39; 20,94), $p<0,001$ oraz RR=2,96 (95% CI: 1,70; 5,15), $p<0,001$; RD=17,00 (95% CI: 10,31; 23,69), $p<0,001$;
- o zbliżone ryzyko wystąpienia w obu grupach leukopenii i gorączki neutropenicznej 4. stopnia związanych z leczeniem; w przypadku leukopenii i gorączki neutropenicznej 3. stopnia istotnie statystycznie wyższe ryzyko ich wystąpienia w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon;
 - o zbliżona częstość występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia ciężkości w obu grupach;
 - wyniki badań klinicznych z niższego poziomu wiarygodności (bez odpowiedniej grupy kontrolnej; 7 badań) wykazały, że najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 . stopnia wśród chorych otrzymujących pomalidomid były: neutropenia (od 31,4% do 65% chorych), niedokrwistość (od 11,4% do 37%), trombocytopenia (od 5,7% do 28%), zakażenia i zarażenia pasyżnicze (19%) w tym zapalenie płuc (od 7% do 22%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (23%) oraz zaburzenia oddychania (18%);

Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem, w III i dalszych liniach leczenia szpiczaka mnogiego przedstawiono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego, MM-003 (8 publikacji). Nie odnaleziono innych randomizowanych badań klinicznych porównujących pomalidomid z inną aktywną terapią.

Jakość badania oceniającego bezpośrednio stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w monoterapii oceniono na 3 punkty w skali Jadad, co wynika z braku zaślepienia próby. Przy czym zaślepienie nie ma istotnego wpływu na obiektywną ocenę punktów końcowych związanych z progresją i przeżyciem.

Dodatkowo przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa pomalidomidu stosowanego zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, na podstawie odnalezionych w toku systematycznego przeszukiwania piśmiennictwa badań klinicznych z niższego poziomu wiarygodności.

Stosowanie pomalidomidu jako trzeciej lub dalszej linii leczenia szpiczaka mnogiego w populacji chorych nieskutecznie leczonych bortezomibem i/lub lenalidomidem jest związane z istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego. Również czas do progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem. Terapia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem była związana z ponad 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z monoterapią deksametazonem, jak również z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie i z istotnie statystycznie niższym

ryzykiem wystąpienia progresji choroby. Profil bezpieczeństwa obu leków był porównywalny pod względem raportowania zgonów związanych z leczeniem (3,7% w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 4,7% w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii) i ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie. W grupie deksametazonu w monoterapii raportowano częściej zakażenia i zarażenia pasożytnicze stopnia 5. (zgony), podczas gdy w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem istotnie statystycznie częściej raportowano neutropenię stopnia 4. i 3. Jednocześnie, częstości przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem były zbliżone w obu grupach i relatywnie niskie.

Profil bezpieczeństwa w badaniach z niższego poziomu wiarygodności był porównywalny z wynikami uzyskanymi w randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną, MM-003 – częstości najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia toksyczności były zbliżone.

Powyższe wyniki wskazują na przewagę pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem nad deksametazonem w monoterapii w kontekście zdefiniowanych parametrów klinicznej oceny skuteczności u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, w tym w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby przy co najmniej porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Prognozowana różnica średniego przeżycia całkowitego w okresie życia chorych wyniosła 14,6 m-ca na korzyść pomalidomidu (odpowiednio 28,0 i 13,4 m-ca w grupie pomalidomidu i deksametazonu). Przewidywane przeżycie w okresie 3 lat oszacowano na 21% w grupie leczonych pomalidomidem i 8% w grupie leczonych deksametazonem.

Należy zaznaczyć, że pomalidomid jest lekiem posiadającym status leku sierocego. Wprowadzenie finansowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym w odniesieniu do zwiększania długości życia we wskazanej subpopulacji chorych (postać zaawansowana choroby, po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów leczenia, w tym lenalidomidu i bortezomibu) i rekomendowanej przez *Haute Autorité de Santé*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, *Scottish Medicines Consortium*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* i *All Wales Medicines Strategy Group*.

Słowa kluczowe

pomalidomid, szpiczak mnogi, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	8
Skróty i akronimy	12
1 Cel raportu	13
2 Analiza problemu decyzyjnego	14
2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne.....	15
2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania.....	21
3 Metody	24
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	24
3.1.1 Kryteria włączenia.....	24
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	25
3.2 Źródła danych.....	25
3.3 Strategia wyszukiwania badań.....	26
3.4 Selekcja informacji.....	28
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	28
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	28
3.7 Analiza statystyczna.....	29
4 Wyniki przeglądu systematycznego	30
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	30
4.1.1 Raporty HTA.....	30
4.1.1.1 Nachtnebel 2013.....	30
4.1.1.2 Pan-Canadian Oncology Drug Review 2014.....	34
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	39
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	41
4.2.2 Ocena jakości badania MM-003.....	44
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia – badanie MM-003.....	44
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	45
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	47
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania MM-003.....	47

5	Analiza kliniczna – ocena skuteczności	49
5.1	Przeżycie wolne od progresji	51
5.1.1	Subpopulacje.....	52
5.2	Przeżycie całkowite.....	54
5.2.1	Subpopulacje.....	55
5.3	Czas do progresji choroby	57
5.4	Odpowiedź całkowita.....	57
5.5	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	60
5.6	Ocena jakości życia.....	60
5.6.1	Zmiana oceny jakości życia w czasie	61
5.6.2	Istotna klinicznie poprawa jakości życia	70
5.6.3	Najlepsza ocena jakości życia.....	71
5.6.4	Czas do pierwszego znaczącego pogorszenia jakości życia.....	74
6	Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa	77
6.1	Badanie MM-003 – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon	77
6.1.1	Zgon.....	78
6.1.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia związane z leczeniem	79
6.1.2.1	Przedłużona obserwacja.....	83
6.1.3	Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.....	85
6.1.3.1	Przedłużona obserwacja.....	85
6.1.4	Pozostałe zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	85
6.2	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa pomalidomidu	89
6.2.1	Leleu 2013	89
6.2.2	Richardson 2014	90
6.2.3	Sehgal 2015	92
6.2.4	Baz 2016.....	94
6.2.5	Richardson 2013	96
6.2.6	Dimopoulos 2016.....	97


Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
ISS	Międzynarodowy System Stopniowania (ang. <i>International Staging System</i>)
N_i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N_k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PCODR	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZN	zdarzenie/a niepożądane

1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: 

Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2016).

2 Analiza problemu decyzyjnego

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

██████████ Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2016.

Wnioskowaną populację docelową stanowią chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia, w tym obejmujące lenalidomid i bortezomib.

W niniejszej analizie deksametazon stanowi jedyny komparator dla pomalidomidu, pomimo możliwości stosowania również wielu innych terapii w leczeniu III i dalszych linii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego (brak jest jednoznacznego określenia postępowania w tak zaawansowanej postaci szpiczaka), ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii niż deksametazon (patrz rozdz. 4.1.1.2).

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
Populacja wnioskowana	dorośli chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia, w tym obejmujące lenalidomid i bortezomib
Interwencja (I)	pomalidomid (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem
Komparator (C)	deksametazon, tj. najlepsza terapia wspomagająca
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP) • przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) • zgony • czas do odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>, TTR) • czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR) • odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>response rate</i>, RR)

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• ocena jakości życia ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane łącznie• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu• zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Na całym świecie szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych, ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego^{1,2} i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach nieziarnicznych.³ Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (ok. 1,5).² Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie: ok. 5% chorych jest w wieku <60. r.ż., a <2% przed 40. r.ż.¹ Zachorowalność na szpiczaka wynosi średnio 4-6 na 100 tys. osób i jest związana z rasą: 1 nowy przypadek na 100 tys. osób pochodzenia azjatyckiego, 4 na 100 tys. osób² rasy kaukaskiej, 8-10 na 100 tys. osób pochodzenia afrykańskiego.³

Na całym świecie rocznie odnotowuje się 86 tys. nowych przypadków zachorowań na szpiczaka mnogiego (47 tys. mężczyzn i 39 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,8% nowych przypadków zachorowań na wszystkie nowotwory. Rocznie z powodu MM umierają 63 tys. chorych (33 tys. mężczyzn i 30 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,9% wszystkich zgonów z powodu raka. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 1,7 i 1,2, natomiast umieralności 1,2 i 0,9 na 100 tys. osób. Największa zapadalność na szpiczaka obserwowana jest w uprzemysłowionych regionach Australii/Nowej Zelandii, Europy i Ameryki Północnej, natomiast najniższa w zachodniej Afryce, Melanezji i wschodniej Azji. Porównania pomiędzy grupami etnicznymi w Stanach Zjednoczonych wykazały prawie dwukrotnie większą zapadalność na MM u przedstawicieli rasy czarnej w porównaniu z rasą białą, natomiast mieszkańcy pochodzenia azjatyckiego, zwłaszcza Chińczycy i Japończycy, charakteryzują się znacznie niższą częstością występowania MM.⁴ Ponadto, w innych badaniach wykazano, że szpiczak mnogi częściej występuje w afro-karaibskich grupach etnicznych w porównaniu z rasą kaukaską.⁵ Współczynniki zachorowalności i umieralności w krajach azjatyckich utrzymują się na tym samym poziomie, natomiast rosną powoli wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich i rasy czarnej w USA. Przyczyny przedstawionych różnic pomiędzy rasami, jak również wzrost zachorowalności wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich nie są znane. Stałe udoskonalanie technik diagnostycznych i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą częściowo wyjaśniać rosnący w ciągu ostatnich kilku dekad wskaźnik zapadalności.⁴

W Stanach Zjednoczonych rocznie na szpiczaka mnogiego zapada średnio 20 tys. osób, a umiera 10 tys. osób.⁶ Najnowsze dane *The American Cancer Society* wskazują, że w 2016 roku w USA odnotowano 30 330 nowych przypadków zachorowań oraz 12 650 zgonów. Szpiczak mnogi jest najczęściej rozpoznawany u osób w wieku 65-74 lat (mediana wieku chorych w momencie rozpoznania szpiczaka wynosi 69 lat).⁷ W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka mnogiego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Latynosi charakteryzują się najniższym średnim wiekiem, w którym choroba jest rozpoznawana (65 lat), podczas gdy przedstawiciele rasy białej najwyższym (71 lat).⁶

Częstość występowania szpiczaka mnogiego w Europie wynosi 4,5-6,0 na 100 tys. osób rocznie, natomiast śmiertelność 4,1 na 100 tys. osób rocznie. Rozpoznanie następuje średnio w wieku 63-70 lat.⁸ Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 4,0 i 2,6 w Północnej Europie, 4,0 i 2,5 w Zachodniej Europie, 3,5 i 2,0 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,6 i 1,0. Współczynniki umieralności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 2,9 i 1,9 w Północnej Europie, 2,7 i 1,9 w Zachodniej Europie, 2,5 i 1,6 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,3 i 0,8.⁴

Roczna zapadalność na szpiczaka mnogiego w Wielkiej Brytanii wynosi 60-70 chorych na 1 mln osób, a ogólna liczba chorych rośnie prawdopodobnie na skutek większej przeżywalności. Choroba najczęściej diagnozowana jest w wieku ok. 70 lat, tylko 15% chorych ma mniej niż 60 lat.⁵

W 2009 roku szpiczak stanowił w Polsce drugą pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobę nowotworową układu chłonnego u dorosłych.⁹

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie, zapadalność na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 0,96% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2013 roku wyniosła 1 504 nowych zachorowań, w tym 796 nowych zachorowań u kobiet i 708 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,02% i 0,90% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,01 i 3,80, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,95 i 2,32 (patrz Tabela 3).^{9,10} Liczbę nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 164 zgonów w roku 2013 (1,24% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 612 zgonów kobiet i 552 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,46% i 1,06% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik

umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,08 i 2,96, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,25 i 1,73 (patrz Tabela 3).⁹ W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań oraz liczbę zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013.¹⁰

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

Wg danych statystycznych NFZ¹¹ liczba hospitalizacji z powodu szpiczaka mnogiego (ICD 10 - C90.0) w 2015 roku wyniosła 8 489 (wszystkie grupy wiekowe).

Tab. 2. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 w Polsce.¹⁰

Rok	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
1999	829	762
2000	863	875
2001	893	899
2002	969	984
2003	1006	975
2004	1122	1090
2005	1205	1084
2006	1135	1130
2007	1120	1132
2008	1172	1092
2009	1132	1169
2010	1247	1123
2011	1306	1146
2012	1413	1223
2013	1504	1164

Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotworyz komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 w Polsce w podziale na płeć chorych.¹⁰

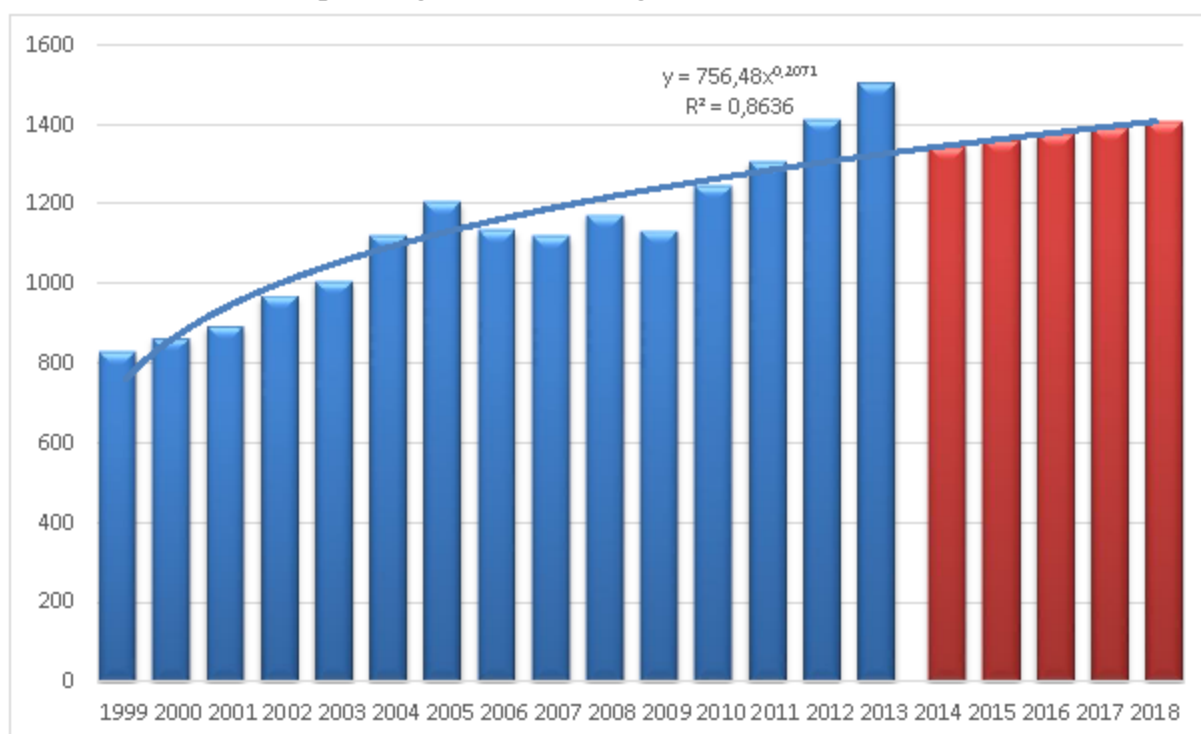
Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
mężczyźni								
1999	373	1,99	1,58	0,20	356	1,89	1,51	0,20
2000	408	2,17	1,70	0,21	429	2,28	1,78	0,23

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
2001	409	2,18	1,71	0,22	430	2,29	1,80	0,23
2002	431	2,33	1,74	0,21	427	2,31	1,71	0,22
2003	466	2,52	1,88	0,23	455	2,46	1,81	0,21
2004	529	2,86	2,05	0,26	516	2,79	1,97	0,25
2005	601	3,26	2,34	0,28	520	2,82	2,01	0,24
2006	533	2,89	2,01	0,26	525	2,85	1,93	0,24
2007	513	2,79	1,88	0,23	550	2,99	1,97	0,24
2008	559	3,04	2,06	0,25	529	2,87	1,86	0,22
2009	503	2,73	1,81	0,23	532	2,89	1,87	0,22
2010	570	3,06	1,97	0,24	512	2,75	1,75	0,21
2011	654	3,51	2,24	0,28	546	2,93	1,78	0,20
2012	648	3,47	2,17	0,26	562	3,01	1,80	0,21
2013	708	3,80	2,32	0,29	552	2,96	1,73	0,20
kobiety								
1999	456	2,30	1,42	0,19	406	2,04	1,22	0,16
2000	455	2,29	1,34	0,17	446	2,24	1,26	0,17
2001	484	2,44	1,40	0,18	469	2,36	1,32	0,17
2002	538	2,73	1,54	0,19	557	2,83	1,47	0,19
2003	540	2,74	1,50	0,19	520	2,64	1,35	0,17
2004	593	3,01	1,61	0,20	574	2,91	1,40	0,17
2005	604	3,07	1,66	0,21	564	2,86	1,43	0,19
2006	602	3,06	1,64	0,21	605	3,07	1,47	0,18
2007	607	3,08	1,60	0,20	582	2,95	1,41	0,17
2008	613	3,11	1,62	0,20	563	2,86	1,30	0,16
2009	629	3,19	1,64	0,21	637	3,23	1,49	0,18
2010	677	3,41	1,70	0,21	611	3,08	1,33	0,17
2011	652	3,28	1,62	0,20	600	3,02	1,31	0,16
2012	765	3,85	1,82	0,23	661	3,32	1,39	0,17
2013	796	4,01	1,95	0,24	612	3,08	1,25	0,14

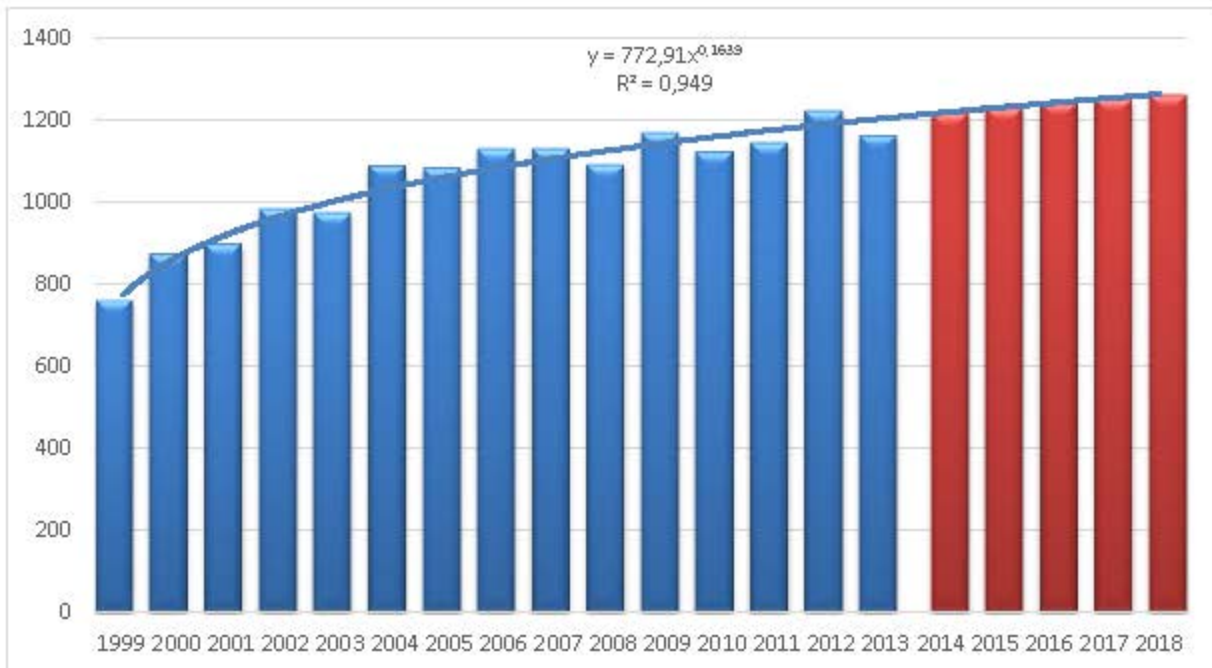
* populacja świata.

Zgodnie z liczbą zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych oraz liczbą zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 w Polsce oraz przewidywaną liczbą chorych i zgonów w latach 2014-2018 – patrz poniższe rysunki, zachorowalność i umieralność na szpiczaka mnogiego wzrasta. W latach 1990-2010 trend zachorowalności na szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) charakteryzuje się niewielkim wzrostem – patrz Rysunek 3. Umieralność z powodu szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45.-64. r.ż.) utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci (patrz Rysunek 4). W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65. r.ż.) u obu płci obserwuje się wzrost zachorowalności i umieralności.⁹

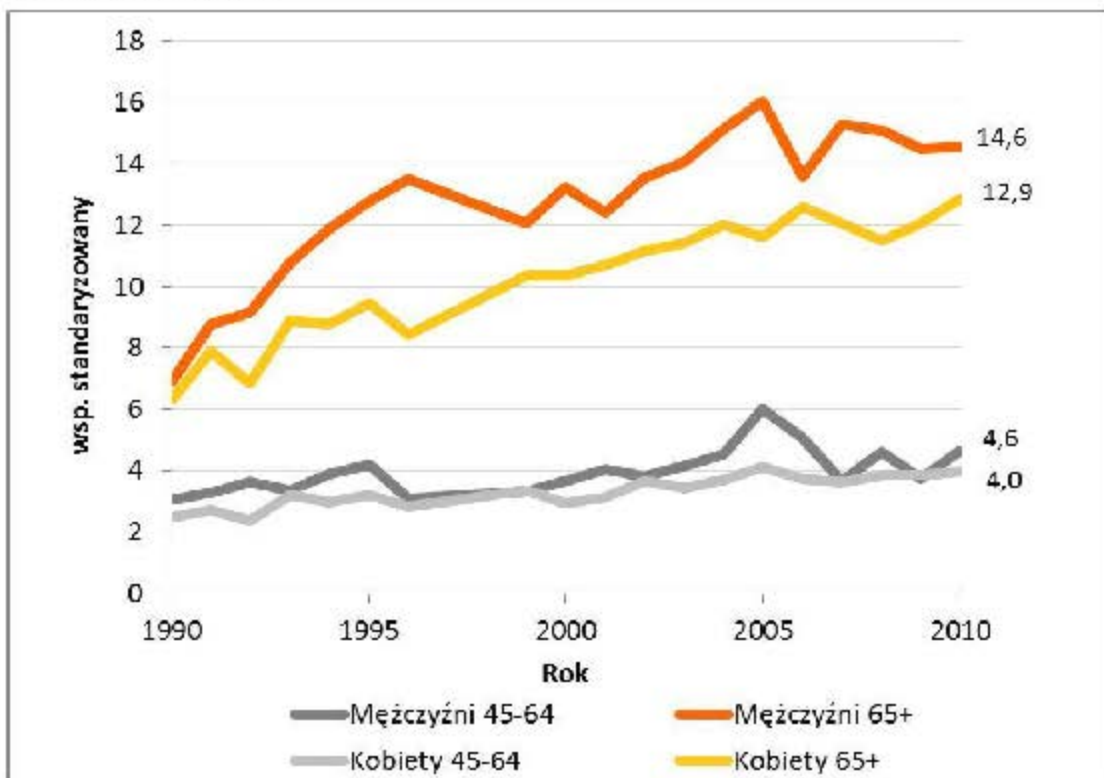
Rysunek 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2018 w Polsce.



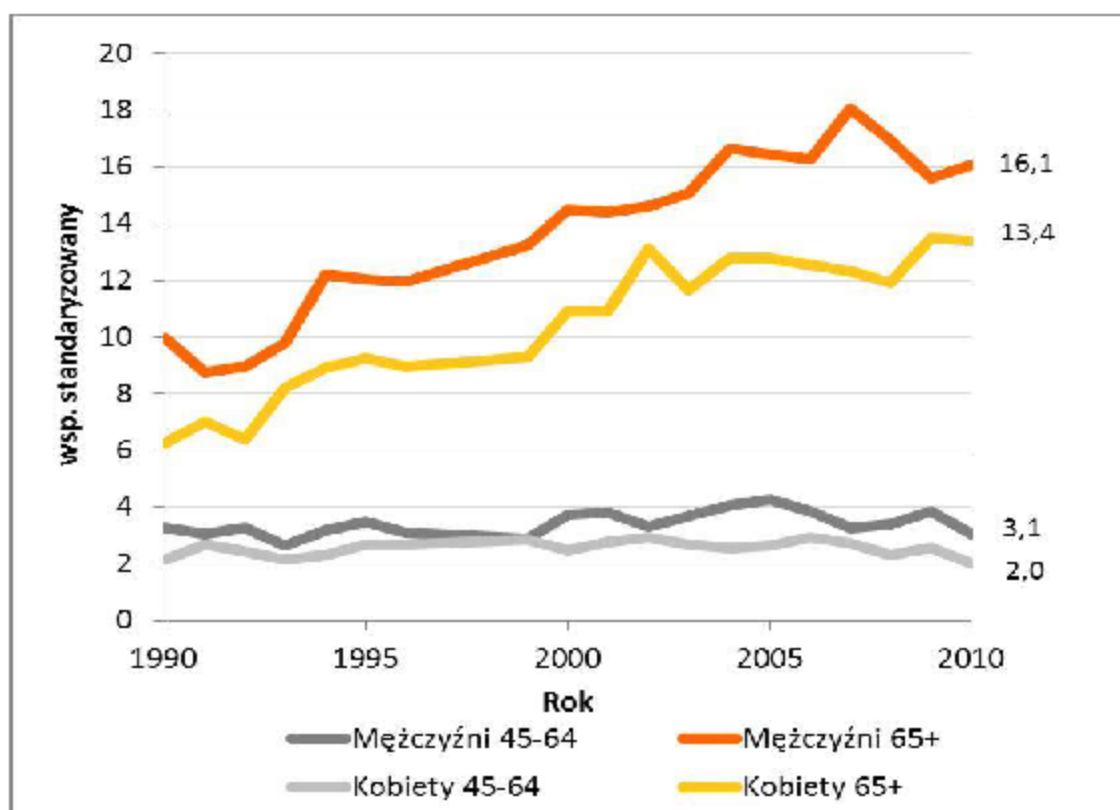
Rysunek 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2014-2018 w Polsce.



Rysunek 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych.



Rysunek 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych.⁹



2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Aktualnie w Polsce nie ma standardu postępowania w przypadku niepowodzenia II i/lub dalszych linii terapii szpiczaka mnogiego, szczególnie gdy chory otrzymywał bortezomib i lenalidomid.

Leczenie pomalidomidem nie jest obecnie finansowane w Polsce.

W oparciu o przeanalizowane dane na temat polskich standardów leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oraz po uwzględnieniu wytycznych AOTMiT uznano, że odpowiednim **komparatorem dla pomalidomidu** w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia będzie **deksametazon w monoterapii**, którego stosowanie może być rozumiane jako stosowanie najlepszej terapii wspomagającej (BSC, ang. *best supportive care*).

Należy zauważyć, że zgodnie z opinią 5 ekspertów w leczeniu szpiczaka mnogiego,



Deksametazon w monoterapii stanowi tylko jedną z możliwych opcji terapeutycznych, jednakże ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii, stanowi on jedyny komparator dla pomalidomidu uwzględniony w niniejszej analizie.

Szczegółowy opis wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie:

[Redacted] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2016.

Do najtańszych leków powszechnie stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu należą kortykosteroidy podawane doustnie (m.in. deksametazon). Deksametazon jest stosowany zarówno jako terapia pierwszej linii, jak i w leczeniu wznowy szpiczaka mnogiego. Deksametazon jest obecnie finansowany ze środków publicznych¹² – patrz tabela poniżej.

Tab. 4. Status finansowania technologii opcjonalnej – deksametazon – na podstawie obwieszczenia MZ.¹²

Nazwa leku	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg
Substancja czynna	Dexamethasonum	Dexamethasonum
Zawartość opakowania	20 szt.	20 szt.
Kod EAN	5909990170418	5909990170517
Grupa limitowa	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego
Zakres wskazań objętych refundacją	We wszystkich zarejestrowanych w skazaniach na dzień wydania decyzji	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja
Poziom odpłatności	ryczałt	ryczałt
Urzędowa cena zbytu	8,53	17,06
Cena hurtowa brutto	8,96	17,91
Cena detaliczna	12,15	22,99
Wysokość limitu finansowania	11,5	22,99

Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim
po niepowodzeniu w wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem – analiza kliniczna.

Nazwa leku	Pabi-Dexamethason, tabl, 500 µg	Pabi-Dexamethason, tabl, 1 mg
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	3,85	3,2

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, otrzymujący wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia, w tym bortezomib i lenalidomid.

Interwencja (I):

- pomalidomid (Imnovid®, Celgene) w dawce 4 mg/d, przyjmowany doustnie w dniach od 1. do 21. w powtarzanych 28-dniowych cyklach w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 40 mg/d w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu leczenia (niska dawka deksametazonu), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Komparatory (C):

- deksametazon w monoterapii w dawce 40 mg/d w monoterapii stosowanym w dniach 1.-4., 9.-12. oraz 17.-20. w powtarzanych 28-dniowych cyklach leczenia (wysoka dawka deksametazonu);
- inne - wyszukiwania nie ograniczono do porównania pomalidomidu z deksametazonem.

Punkty końcowe (O):

- patrz rozdz. 2, Tab. 1.

Rodzaj badań:

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

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

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

Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pomalidomidu w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu II lub dalszych linii leczenia (zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych).

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono badania kliniczne bez grupy kontrolnej bądź z grupą kontrolną inną niż ta zdefiniowana wg schematu PICO.

Dodatkowo uwzględniono także informacje dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w dokumencie *Periodic Safety Update Report* (dane do 07.02.2016 r., dane dostarczone przez Wnioskodawcę).

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia pomalidomidem,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,
- badania, w których liczebność populacji była mniejsza niż 10.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 09 grudnia 2016 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 09 grudnia 2016 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 09 grudnia 2016 r.,
- Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 09 grudnia 2016 r.

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

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku: <https://www.celgene.com/research-development/clinical-trials/celgene-sponsored-trials/>.

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

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 09 grudnia 2016. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 5-8, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Pomimo poszukiwania badań dotyczących stosowania leków w leczeniu dorosłych chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia, w tym obejmujące lenalidomid i bortezomib, strategię opracowano bez uwzględnienia filtrów ograniczających wyszukiwanie do konkretnej jednostki chorobowej, co minimalizuje błąd selekcji.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji. Dodatkowo, ze względu na niewielką liczbę trafień, nie ograniczono się także do rodzaju badań.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących stosowania pomalidomidu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 09.12.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"Multiple Myeloma"[Mesh]	35 194
#2	"Multiple Myeloma"[tw]	42 903
#3	#1 OR #2	43 390
#4	"pomalidomide"[Supplementary Concept]	206
#5	"pomalidomide"[tw]	387
#6	#4 OR #5	387
#7	#3 AND #6	278

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w systemie bazy EMBASE (Biomedical Answers); dane na dzień 09.12.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'multiple myeloma'/exp or 'multiple myeloma' and ([article]/lim or [article in press]/lim or [conference paper]/lim or [conference review]/lim or [erratum]/lim or [review]/lim or [short survey]/lim) and [humans]/lim and [embase]/lim	31 703
#2	'pomalidomide'/exp or pomalidomide and [embase]/lim	1 761
#3	#1 and #2	704

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w systemie bazy The Cochrane Library; dane na dzień 09.12.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	987
#2	Multiple Myeloma	2 605
#3	#1 or #2	2 605
#4	Pomalidomide	81
#5	#3 and #4	66

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination; dane na dzień 09.12.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH DESCRIPTOR Multiple myeloma EXPLODE ALL TREES	172
#2	Multiple myeloma [any field]	222
#3	#1 OR #2	222
#4	Pomalidomide [any field]	6
#5	#3 and #4	5

3.4 Selekcja informacji

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

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

3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad, opis skali – aneks 12.2.¹³

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

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

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia tabela 12 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 12.4 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Czas odpowiadający parametrom NNT i NNH obliczony został jako średnia ważona liczebnością populacji czasów stosowania leczenia w badaniach.

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

Obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania pomalidomidu w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim, jako trzeciej albo dalszej linii leczenia, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury¹ lub raportów HTA. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 09 grudnia 2016 r.

W specyficznej dla opracowań wtórnych bazie *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych dotyczących stosowania pomalidomidu, zgodnie z PICO niniejszej analizy, przy czym 4 z nich nie spełniają kryteriów przeglądu systematycznego i zostały wykluczone z opracowania (patrz Spis badań wykluczonych z przeglądu).

W innych, przeszukanych pod kątem badań wtórnych, bazach (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*) odnaleziono dodatkowe 8 publikacji, które jednak nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz Spis badań wykluczonych z przeglądu).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) odnaleziono dodatkowe 4 publikacje, spośród których 3 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz Spis badań wykluczonych z przeglądu).

Diagram wg QUOROM¹⁴/PRISMA¹⁵, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono w rozdz. 4.1.1.2.

Ostatecznie do analizy włączono 2 raporty HTA spełniające kryterium systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

4.1.1 Raporty HTA

4.1.1.1 Nachtnebel 2013

Celem raportu Nachtnebel 2013 (Ludwig Boltzmann Institute)¹⁶ była ocena stosowania pomalidomidu w III i dalszych liniach terapii chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.

Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia 14 maja 2013, który objął cztery literaturowe bazy danych, tj.: Ovid Medline, Embase, *Cochrane Library* i CRD. Przeszukiwanie przeprowadzono stosując następujące terminy:

¹ Co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych.

„pomalidomid”, „pomalyst”, „actimid”, „cc4047”, „cc 4047”, „refractory multiple myelomas” i „multiple myeloma”. Dodatkowo, korzystano z piśmiennictwa dostarczonego przez producenta leku.

Ostatecznie, w raporcie uwzględniono wyniki trzech badań I/II fazy i jednego badania III fazy. Wykluczono badania, w których chorzy nie otrzymywali wcześniej lenalidomidu i bortezomibu oraz badania kliniczne fazy I lub II dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.

Badanie III fazy

W badaniu MM-003 porównywano terapię z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem z monoterapią deksametazonem. Analiza wyników badania objęła populację ITT. Ocenę przeżycia bez progresji (PFS) pomiędzy porównywanymi grupami, przeprowadzono z zastosowaniem metody Kaplan-Meier i testu log-rank (stratyfikację przeprowadzono zgodnie z trzema zmiennymi, uwzględnionymi w stratyfikacji przed randomizacją).

Mediana PFS (miesiące wraz 95% przedziałem ufności) wyniosła:

- ocena wykonana we wrześniu 2012: pomalidomid + deksametazon, 3,8 (95%CI: 3,4; 4,6) vs deksametazon, 1,9 (95%CI: 1,9; 2,1);
- dodatkowa ocena wykonana przez niezależny komitet (IRAC, ang. Independent Review Adjudication Committee) we wrześniu 2012: pomalidomid + deksametazon, 3,6 (95%CI: 3,0; 4,6) vs deksametazon, 1,8 (95%CI: 1,6; 2,1); HR=0,45 (95%CI: 0,35; 0,59; p<0,001);
- ocena wykonana w marcu 2013: pomalidomid + deksametazon, 4,0 (95%CI: 3,6; 4,7) vs deksametazon, 1,9 (95%CI: 1,9; 2,2); HR=0,48 (95%CI: 0,39; 0,60; p<0,001).

Mediana całkowitego przeżycia (OS, miesiące wraz z 95% CI) wyniosła:

- ocena wykonana we wrześniu 2012: pomalidomid + deksametazon, 11,9 (10,4-15,5) vs deksametazon, 7,8 (6,4-9,2); HR=0,53 (95%CI: 0,37; 0,74; p<0,001);
- ocena wykonana w marcu 2013: pomalidomid + deksametazon 12,7 (10,4-15,5) vs deksametazon, 8,1 (6,9-10,8); HR=0,74 (95%CI: 0,56; 0,97; p=0,028).

Całkowity odsetek odpowiedzi² [ORR, n (%)], wyniósł:

- ocena wykonana w marcu 2013: pomalidomid + deksametazon, 95 (31%) vs deksametazon, 15 (10%); OR=4,22 (95%CI: 2,35;7,58; p<0,001).

Czas trwania odpowiedzi (miesiące wraz z 95% przedziałem ufności):

² ORR zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie zgodnie z kryterium IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*) lub EBMT (ang. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*)

- ocena wykonana we wrześniu 2012: pomalidomid + deksametazon, 2,8 (NA) vs deksametazon, 1,8 (NA);
- ocena wykonana w marcu 2013: pomalidomid + deksametazon, 7,0 (95% CI: 6,0; 9,0) vs deksametazon, 6,1 (95% CI: 1,4; 8,5).

Mediana czasu do progresji choroby (TTP, miesiące wraz z 95% CI) wyniosła:

- pomalidomid + deksametazon, 4,7 (4,0-6,0) vs deksametazon, 2,1 (1,9-2,5); HR=0,46 (95%CI: 0,36; 0,59; p<0,001).

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w trakcie obserwacji MM-003 przedstawia tabela poniżej.

Tab. 9. Działania niepożądane w g raporcie przygotowanego w Ludwig Boltzmann Institute – badanie MM-003.

Rodzaj działania niepożądanego	Pomalidomid + deksametazon, N=300 [n(%)]	Deksametazon, N=150 [n(%)]
Działania niepożądane stopnia 5.*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	11 (4)	13 (9)
Zapalenie płuc	4 (1)	3 (2)
Działania niepożądane stopnia 4.*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	19 (6)	8 (5)
Niedokrwistość	6 (2)	7 (5)
Neutropenia	66 (22)	11 (7)
Trombocytopenia	40 (13)	26 (17)
Zapalenie płuc	8 (3)	2 (1)
Leukopenia	6 (2)	3 (2)
Gorączka neutropeniczna	5 (2)	-
Hiperkalcemia	7 (2)	2 (1)
Działania niepożądane stopnia 3.*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	72 (24)	28 (19)
Niedokrwistość	93 (31)	48 (32)
Neutropenia	77 (26)	13 (9)
Męczliwość	16 (5)	9 (6)
Trombocytopenia	27 (9)	13 (9)

Rodzaj działania niepożądanego	Pomalidomid + deksametazon, N= 300 [n(%)]	Deksametazon, N= 150 [n(%)]
Duszność	13 (4)	7 (5)
Bóle kości	20 (7)	7 (5)
Zapalenie płuc	30 (10)	10 (7)
Leukopenia	20 (7)	2 (1)
Działania niepożądane łącznie*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	203 (68)	79 (53)
Niedokrwistość	157 (52)	76 (51)
Neutropenia	152 (51)	31 (21)
Męczliwość	103 (34)	41 (27)
Trombocytopenia	90 (30)	44 (29)
Gorączka	80 (27)	34 (23)
Biegunka	66 (22)	28 (19)
Zaparcie	65 (22)	22 (15)
Kaszel	61 (20)	15 (10)
Ból pleców	59 (20)	24 (16)
Duszność	59 (20)	21 (14)
Inne		
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, 3./4. stopnia	3 (1)	0
Zgon związany z leczeniem	11 (4)	7 (5)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	9	10

*ciężkość działania niepożądanego.³

W analizie opisano również inne badania, w tym MM-002 (Richardson 2014, badanie I/II fazy) oraz Leleu 2013 (badanie II fazy), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem, jednak ze względu na brak grupy

³ Zgodnie z klasyfikacją CTC v4.0 (ang. *Common Terminology Criteria*)

kontrolnej zgodnej ze schematem PICO niniejszego opracowania, wyniki tych badań nie zostały opisane w tym miejscu. Dane z tych badań włączono do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

4.1.1.2 Pan-Canadian Oncology Drug Review 2014

Celem raportu *pan-Canadian Oncology Drug Review* (PCODR) 2014¹⁷ była ocena stosowania pomalidomidu w III i dalszych liniach terapii chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.

Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia 1 maja 2014 r., który objął następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE i *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*. W publikacji przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań, uwzględniającą takie słowa kluczowe jak „pomalidomide”. Dodatkowo poszukiwano abstraktów konferencyjnych. Wyszukiwanie ograniczono do badań opublikowanych w języku angielskim.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w III i dalszych liniach terapii chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy byli leczeni lenalidomidem i bortezomibem, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim stosowanym leczeniu. Jako komparator przyjęto deksametazon w wysokich dawkach, cyklofosfamid w skojarzeniu z prednizonem, terapie ratunkowe i najlepsze leczenie wspomagające. Poszukiwano badań oceniających przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, czas do progresji, czastrowania odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie, jakość życia i zdarzenia niepożądane.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

Do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (MM-003). W badaniu porównywano terapię z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach z monoterapią deksametazonem w wysokich dawkach.

Wyniki badania MM-003 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 10. Podsumowanie kluczowych wyników w badaniu MM-003.

Podsumowanie kluczowych wyników badania MM-003				
Skuteczność				
Przeżycie całkowite*	Grupa	Liczba chorych, n/N	HR (95%CI)	p
	POM+LoDEX	145/302	0,74 (0,56; 0,97)	0,0285
	HiDEX	82/153		

Podsumowanie kluczowych wyników badania MM-003

Przeżycie wolne od progresji choroby**				
	Grupa	Mediana, mies. (95%CI)	HR (95%CI)	p
	POM+LoDEX	4,0 (3,6; 4,7)	0,48 (0,39; 0,60)	<0,0001
	HiDEX	1,9 (1,9; 2,2)		
Czas od progresji choroby				
	Grupa	Mediana, mies. (95%CI)	HR (95%CI)	p
	POM+LoDEX	4,7 (4,0; 6,0)	0,46 (0,36; 0,59)	<0,0001
	HiDEX	2,1 (1,9; 2,5)		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie				
	Grupa	Mediana, mies. (95%CI)	HR (95%CI)	p
	POM+LoDEX	7,0 (5,8; 9,0)	0,52 (0,25; 1,05)	0,0631
	HiDEX	6,1 (1,4; 8,5)		
Całkowita odpowiedź na leczenie				
	Grupa	Liczba chorych (%)	OR (95%CI)	p
	POM+LoDEX	95 (31)	4,22 (2,35; 7,58)	<0,0001
	HiDEX	15 (10)		
Jakość życia				
Jakość życia	Grupa	n	Mediana dni do znaczącego pogorszenia (95%CI)	p
Zdrowie ogólne	POM+LoDEX	302	114 (71; 143)	0,06
	HiDEX	153	85 (37; 140)	
Funkcjonowanie fizyczne	POM+LoDEX	302	174 (123; 288)	0,09
	HiDEX	153	106 (57; NE)	
Zmęczenie	POM+LoDEX	302	113 (71; 169)	0,04
	HiDEX	153	60 (57; 113)	
Funkcjonowanie emocjonalne	POM+LoDEX	302	190 (145; 361)	0,02

Podsumowanie kluczowych wyników badania MM-003

Ból	HiDEX	153	124 (64; 235)	0,2
	POM+LoDEX	302	147 (89; NE)	
	HiDEX	153	113 (58; NE)	
Bezpieczeństwo				
	Grupa	n/N	%	p
Zmiana dawkowania	POM+LoDEX	201/300	67	NR
	HiDEX	42/150	28	
Redukcja dawki	POM+LoDEX	82/300	27	NR
	HiDEX	48/150	32	
Przerwanie leczenia***	POM+LoDEX	11/300	4	NR
	HiDEX	9/150	6	
Neutropenia stopnia 3/4	POM+LoDEX	152/300	51	NR
	HiDEX	31/150	21	
Anemia stopnia 3/4	POM+LoDEX	157/300	52	NR
	HiDEX	76/150	51	
Trombocytopenia stopnia 3/4	POM+LoDEX	90/300	30	NR
	HiDEX	44/150	29	
Zakrzepica żył głębokich#	POM+LoDEX	6/300	2	NR
	HiDEX	2/150	1	
Ciężkie zdarzenia niepożądane#	POM+LoDEX	183/300	61	NR
	HiDEX	80/150	53	
Zgon niezależnie od przyczyny	POM+LoDEX	144/300	48	NR
	HiDEX	80/150	53	

Podsumowanie kluczowych wyników badania MM-003

Zgon związany z leczeniem	POM+LoDEX	11/300	4	NR
	HiDEX	7/150	5	

POM + LoDEX – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach; HiDEX – deksametazon w wysokich dawkach; NE – nie osiągnięto; NR – nie raportowano;

* analiza końcowa przeżycia całkowitego; ** zaktualizowana analiza; *** przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; # raportowane jako zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna; ## zdefiniowane jako zdarzenia stopnia 5 wymagające hospitalizacji lub powodujące upośledzenie bądź inwalidztwo.

Działania niepożądane raportowane w trakcie obserwacji w badaniu MM-003 przedstawiono poniżej.

Tab. 11. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w badaniu MM-003.

Rodzaj działania niepożądanego	Pomalidomid + deksametazon, N=300 [n(%)]	Deksametazon, N=150 [n(%)]
Działania niepożądane stopnia 5.*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	11 (4)	13 (9)
Zapalenie płuc	4 (1)	3 (2)
Działania niepożądane stopnia 4.*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	19 (6)	8 (5)
Niedokrwistość	6 (2)	7 (5)
Neutropenia	66 (22)	11 (7)
Trombocytopenia	40 (13)	26 (17)
Zapalenie płuc	8 (3)	2 (1)
Leukopenia	6 (2)	3 (2)
Gorączka neutropeniczna	5 (2)	-
Hiperkalcemia	7 (2)	2 (1)
Działania niepożądane stopnia 3.*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	72 (24)	28 (19)

Rodzaj działania niepożądanego	Pomalidomid + deksametazon, N=300 [n(%)]	Deksametazon, N=150 [n(%)]
Niedokrwistość	93 (31)	48 (32)
Neutropenia	77 (26)	13 (9)
Męczliwość	16 (5)	9 (6)
Trombocytopenia	27 (9)	13 (9)
Duszność	13 (4)	7 (5)
Ból pleców	13 (4)	5 (3)
Bóle kości	20 (7)	7 (5)
Zapalenie płuc	30 (10)	10 (7)
Leukopenia	20 (7)	2 (1)
Gorączka neutropeniczna	23 (8)	-
Działania niepożądane łącznie*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	203 (68)	79 (53)
Niedokrwistość	157 (52)	76 (51)
Neutropenia	152 (51)	31 (21)
Męczliwość	103 (34)	41 (27)
Trombocytopenia	90 (30)	44 (29)
Gorączka	80 (27)	34 (23)
Biegunka	66 (22)	28 (19)
Zaparcie	65 (22)	22 (15)
Kaszel	61 (20)	15 (10)
Ból pleców	59 (20)	24 (16)
Duszność	59 (20)	21(14)

*ciężkość działania niepożądanego.⁴

⁴ Zgodnie z klasyfikacją CTC v4.0 (ang. *Common Terminology Criteria*)

Zgodnie z wnioskami PCODR obserwowano korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach w porównaniu ze stosowaniem deksametazonu w wysokich dawkach w monoterapii, w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Obserwowana korzyść została wykazana na podstawie wyników jednego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego jako istotna klinicznie i istotna statystycznie korzyść w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby przy zbliżonych profilach bezpieczeństwa obu schematów terapeutycznych.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu u dorosłych chorym z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, otrzymujących wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia, w tym bortezomib i lenalidomid.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 53 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM¹⁴/PRISMA¹⁶, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono na poniższym rysunku.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 2 opracowania wtórne (patrz rozdz. 4.1), 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (publikacja główna San Miguel 2013 i 7 publikacji późniejszych) oraz 7 dodatkowych badań pierwotnych (oraz erraty do dwóch z nich) w celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu w III i dalszych liniach leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim.

Dodatkowo w analizie przedstawiono także informacje dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w dokumencie *Periodic Safety Update Report* (dane do 07.02.2016 r., dane dostarczone przez Wnioskodawcę).

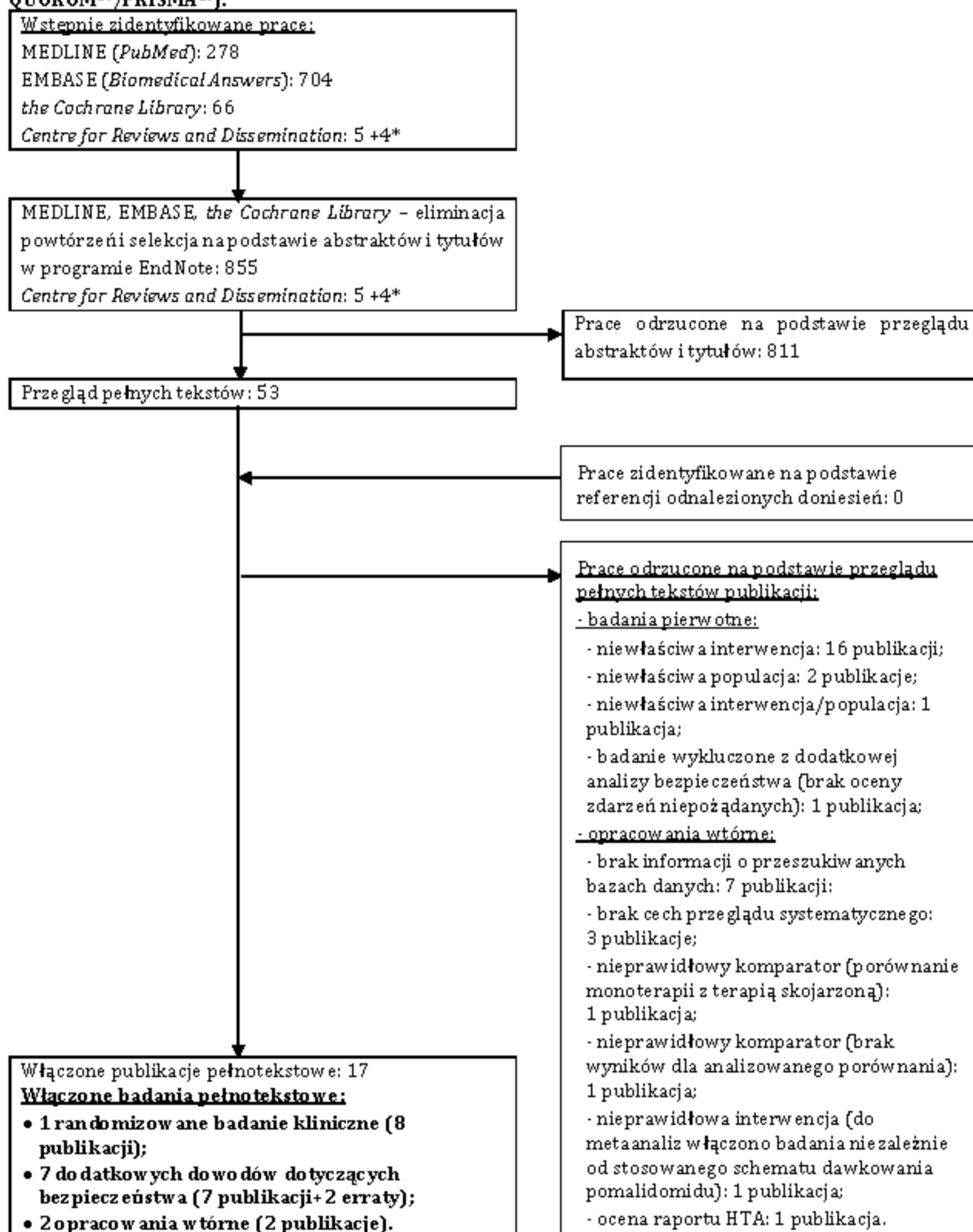
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 12.2.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 12.3.

Rysunek 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych – pomalidomid w III i dalszych liniach leczenia szpiczaka mnogiego (diagram QUOROM¹⁴/PRISMA¹⁵).



* dodatkowe publikacje odnalezione na stronach internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment).

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do części właściwej przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w monoterapii, badanie MM-003 (8 publikacji, publikacja głów na San Miguel 2013¹⁸). Badanie miało charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy. Badanie przeprowadzono bez zaślepienia próby.

W opracowaniu San Miguel 2013 przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania, a mediana okresu obserwacji, którego dotyczą wyniosła 10 miesięcy (przedział międzykwartylowy: 7,2-13,2 miesięcy). W publikacjach Dimopoulos 2015¹⁹ i San Miguel 2015²⁰ przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 15,4 miesiąca.

Do badania MM-003 włączono grupę 455 chorych.

Populację stanowili chorzy ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej terapię lenalidomidem i bortezomibem, i u których co najmniej jedna z nich była nieskuteczna.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do badania MM-003 przedstawiono w podrozdziale 4.2.4.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) objęła wszystkich randomizowanych pacjentów. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę pomalidomidu i/lub deksametazonu (*Safety Population*).

W badaniu formalną hipotezę kliniczną przedstawiono, jako wykazanie 50% poprawy w odniesieniu do mediany PFS (HR=1,5 dla porównania grupy otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem z grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii) – hipoteza *superiority*.

Charakterystykę badania MM-003 na podstawie publikacji San Miguel 2013 oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną – badanie MM-003, na podstawie publikacji San Miguel 2013.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
MM-003	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia próby – badanie otwarte.	Równoległe.	93 ośrodki w Belgii, Danii, Niemczech, Francji, Grecji, Włoszech, Holandii, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii, UK, Rosji, Australii, Kanadzie i USA.	455	Wyniki dotyczą 10-miesięcznej obserwacji (mediana czasu obserwacji).	Chorzy ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej terapię lenalidomidem i bortezomibem, i u których co najmniej jedna z nich była nieskuteczna.	Pomalidomid, 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu + deksametazon, 40 mg/d 1., 8., 15. i 22. dnia każdego 28-dniowego cyklu, N=302. Deksametazon w monoterapii, 40 mg/d w dniach 1.-4., 9.-12. i 17.-20. każdego 28-dniowego cyklu, N=153.

Tab. 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – cd.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
MM-003	Tak.	Opisane.	Badanie sponsorowane przez Celgene Corporation.	Tak. Analiza skuteczności objęła wszystkich randomizowanych pacjentów. Analiza bezpieczeństwa – pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę pomalidomidu i/lub deksametazonu.	Superiority.	Tak.

4.2.2 Ocena jakości badania MM-003

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

Badanie MM-003 oceniono na 3 punkty w skali Jadad. W badaniu nie zastosowano zaślepienia próby.

Zestawienie oceny jakości badania MM-003, na podstawie publikacji San Miguel 2013, według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 14. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT – badanie MM-003.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
MM-003	2*	0 Badanie otwarte.	1	3	IIA

* interaktywny system odpowiedzi przy wykorzystaniu randomizacji blokowej.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia – badanie MM-003

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania MM-003 – na podstawie publikacji San Miguel 2013.

Tab. 15. Zestawienia kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badanie MM-003.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
MM-003	Wiek: ≥ 18 lat. Szpiczak mnogi. Co najmniej dwa schematy terapeutyczne w wywiadzie, w tym zawierające bortezomib i lenalidomid. Postać nawrotowa i oporna (osiągnięcie co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie)	Stosowanie pomalidomidu w wywiadzie. Nadwrażliwość na talidomid, lenalidomid albo deksametazon lub niewrażliwość na wysokie dawki deksametazonu (postępująca choroba w trakcie lub w ciągu 60 dni od zastosowania ostatniej dawki). Neuropatia obwodowa ≥ 2 . stopnia. Poważna choroba serca, tj. III lub IV klasa NYHA,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>bortezomibem i/lub lenalidomidem i następnie progresja w czasie 6 miesięcy od zakończenia ostatniej terapii) lub oporna (progresja w trakcie lub w czasie 60 dni od zakończenia stosowania bortezomibu i lenalidomidu) na leczenie lub brak tolerancji bortezomibu po min. 2 cyklach i progresja choroby w trakcie stosowania bortezomibu lub w czasie 60 dni od zakończenia ostatniego cyklu.</p> <p>Leczenie czynnikiem alkilującym w wywiadzie: min. 6 cykli lub progresja choroby po min. 2 cyklach lub stosowanie leku alkilującego wraz z przeszczepem komórek macierzystych.</p>	<p>zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub niestabilna bądź źle kontrolowana dusznica.</p> <p>Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne – min. 1 spośród następujących: bezwzględna liczba neutrofilii $<1 \times 10^9/l$, liczba płytek $<75 \times 10^9/l$ ($<30 \times 10^9/l$ w przypadku gdy komórki osocza stanowiły $>50\%$ komórek szpiku), klirens kreatyniny <45 mL/min zgodnie z formułą Cockcroft-Gault lub dobowego zbierania moczu, korygowany poziom wapnia w surowicy $>3,5$ mmol/l, bilirubina całkowita $>34,2$ $\mu\text{mol/l}$, hemoglobina $<80\text{g/l}$ ($4,9$ mmol/l), ponad 3-krotnie podwyższony poziom enzymu wątrobowego w porównaniu z górną granicą normy.</p>

4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki populacji chorych randomizowanych do badania MM-003 – do grupy otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz do grupy otrzymujących deksametazon w monoterapii.

Populacja badania MM-003 objęła chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy byli poprzednio leczeni lenalidomidem i bortezomibem, i u których co najmniej jeden z tych leków był nieskuteczny.

Mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 64 lata w grupie otrzymujących pomalidomid oraz 65 lat w grupie otrzymujących deksametazon. Chorzy w wieku >65 rż. stanowili 45% w grupie otrzymujących pomalidomid oraz 47% w grupie otrzymujących deksametazon, a chorzy w wieku >75 rż. stanowili 8% w każdej z grup.

Odsetek mężczyzn wynosił 60% w grupie otrzymujących pomalidomid oraz 57% w grupie otrzymujących deksametazon.

Mediana czasu od momentu wykrycia szpiczaka mnogiego wynosiła 5,3 roku w grupie otrzymujących pomalidomid oraz 6,1 roku w grupie otrzymujących deksametazon.

W ocenie sprawności wg ECOG 82% chorych z grupy otrzymujących pomalidomid oraz 80% chorych z grupy otrzymujących deksametazon uzyskało wynik 0-1, 17% chorych z grupy otrzymujących pomalidomid i 18% z grupy otrzymujących deksametazon uzyskało wynik 2-3. U niemal 1% chorych z grupy otrzymujących pomalidomid oraz u 2% chorych

z grupy otrzymujących deksametazon status wg ECOG nie był znany przed rozpoczęciem badania.

Proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup. Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych włączonych do badania MM-003, na podstawie San Miguel 2013.

Wyróżnienie	Pomalidomid + deksametazon, N=302	Deksametazon, N=153
Wiek, lata [mediana (zakres)]	64 (35-84)	65 (35-87)
> 65. rż. [n (%)]	135 (44,7)	72 (47,06)
> 75. rż. [n (%)]	24 (7,95)	12 (7,84)
Płeć męska [n (%)]	181 (59,93)	87 (56,86)
Czas od rozpoznania, lata [mediana (zakres)]	5,3 (0,6-30,0)	6,1 (0,9-21,1)
Stopień sprawności wg ECOG 0-1 [n (%)]	248 (82,12)	122 (79,74)
Stopień sprawności wg ECOG 2-3 [n (%)]	52 (17,22)	28 (18,3)
Stopień sprawności wg ECOG - brak danych [n (%)]	2 (0,66)	3 (1,96)
Stopień zaawansowania szpiczaka, ISS I-II [n (%)]	197 (65,02)	93 (60,78)
Stopień zaawansowania szpiczaka, ISS III [n (%)]	93 (30,79)	54 (35,29)
Stopień zaawansowania szpiczaka, ISS - brak danych [n (%)]	12 (3,97)	6 (3,92)
Klirens kreatyniny < 60 ml/min [n (%)]	95 (31,46)	59 (38,56)
Liczba terapii w wywiadzie [mediana (zakres)]	5 (2-14)	5 (2-17)
Więcej niż 2 terapie w wywiadzie [n (%)]	285 (94,37)	145 (94,77)
Stosowanie deksametazonu w wywiadzie [n (%)]	295 (97,68)	152 (99,35)
Stosowanie talidomidu w wywiadzie [n (%)]	173 (57,28)	93 (60,78)
Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych w wywiadzie [n (%)]	214 (70,86)	105 (68,63)
Stosowanie lenalidomidu w wywiadzie [n (%)]	302 (100)	153 (100)

Wyróżnienie	Pomalidomid + deksametazon, N=302	Deksametazon, N=153
Stosowanie bortezomibu w wywiadzie [n (%)]	302 (100)	153 (100)
Oporny szpiczak mnogi [n (%)]	249 (82,45)	125 (81,7)
Nietolerancja bortezomibu [n (%)]	45 (14,9)	23 (15,03)
Oporność na lenalidomid [n (%)]	286 (94,7)	141 (92,16)
Oporność na bortezomib [n (%)]	238 (78,81)	121 (79,08)
Oporność na lenalidomid i bortezomib [n (%)]	225 (74,5)	113 (73,86)

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego (MM-003) włączonego do niniejszego opracowania.

Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych badania MM-003, na podstawie San Miguel 2013.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
MM-003	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji (PFS), na podstawie kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka. 	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS), na podstawie kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka. Ocena wykonana jeśli różnica w PFS pomiędzy grupami osiągnie istotność statystyczną. Odpowiedź na leczenie – liczba chorych, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka lub kryteriami mniejszej odpowiedzi Europejskiej Grupy ds. Krwi i Transplantacji Szpiku. Czas do progresji. Bezpieczeństwo leczenia. Jakość życia.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania MM-003

Przyczyny nieukończenia badania MM-003 przedstawia poniższa tabela.

Analizę odsetków chorych, którzy przerywali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz analizę zgonów przedstawiono w rozdziale 5.6.2.

Tab. 18. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli badania MM-003.

Wyróżnienie	Pomalidomid + deksametazon	deksametazon
Chorzy włączeni do badania (N)	302	152
Chorzy, którzy przerwali badanie [n (%)]	242 (80,13)	142 (92,81)
Przyczyny nieukończenia [n (%)]		
Progresja choroby	163 (53,97)	92 (60,13)
Zdarzenia niepożądane	26 (8,61)	16 (10,46)
Zgon	23 (7,62)	17 (11,11)
Wycofanie	8 (2,65)	6 (3,92)
Utrata z obserwacji	2 (0,66)	1 (0,65)
Inne	20 (6,62)	10 (6,54)

Odsetek chorych, którzy przerwali badanie z jakiegokolwiek przyczyny był istotnie statystycznie niższy w grupie otrzymujących pomalidomid w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon: RR=0,86 (95% CI: 0,80; 0,93; $p<0,001$), RD=-12,68 (95% CI: -18,76; -6,59; $p<0,001$) - patrz Tab. 19.

Tab. 19. Chorzy, którzy przerwali badanie.

Badanie	Ni/Nk	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p	NNT (95%CI)
MM-003	302/153	0,86 (0,80; 0,93)	<0,001	-12,68 (-18,76; -6,59)	<0,001	8 (5; 15)

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną – badanie MM-003, w którym porównywano pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem z monoterapią deksametazonem jako terapię 3. lub dalszych linii.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),
- czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; w oparciu o główną publikację do badania MM-003 oraz z uwzględnieniem korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu w oparciu o publikację Morgan 2015²¹);
- odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. *response rate*, RR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR),
- ocena jakości życia (w oparciu o publikację Song 2015²² do badania MM-003).

W badaniu MM-003 analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) została zdefiniowana jako wszyscy chorzy randomizowani do poszczególnych grup.

Skuteczność pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem oceniano po 10-miesięcznej obserwacji (mediana czasu obserwacji). Wyniki w odniesieniu do PFS i OS przedstawiono również po 4 miesiącach obserwacji. W publikacji Dimopoulos 2015 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności dla mediana czasu obserwacji 15,4 miesiąca.

W niniejszej analizie nie przedstawiono wyników badania MM-003 dla subpopulacji chorych w zależności od wcześniejszego leczenia (publikacja San Miguel 2015²⁰), nieprawidłowości cytogenetycznych wysokiego ryzyka (publikacja Dimopoulos 2015¹⁹), zaburzeń czynności nerek (publikacja Weisel 2016²³), ani analizy *post hoc* zależności przeżycia całkowitego od uzyskanej odpowiedzi na leczenie (publikacja Moreau 2016²⁴).

Wyniki badania MM-003 wykazały istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem. Również czas do progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem. Terapia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem była związana z ponad 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z monoterapią deksametazonem, jak również z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie i z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia progresji choroby. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie

w badaniu MM-003 oceniana wśród chorych, którzy uzyskali przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie była zbliżona w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem w przypadku mediany okresu obserwacji 10 miesięcy (publikacja San Miguel 2013) oraz istotnie statystycznie większa w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w przypadku mediany okresu obserwacji 15 miesięcy (publikacja San Miguel 2015). W przypadku oceny jakości życia wyniki istotne statystycznie na korzyść pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem obserwowano w 5 z 8 analizowanych domen.

W kolejnych podrozdziałach zestawiono wyniki oceny skuteczności uzyskane w badaniu MM-003.

5.1 Przeżycie wolne od progresji

Przeżycie wolne od progresji było pierwszorzędnym punktem końcowym badania MM-003. W pracy San Miguel 2013 przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w dwóch punktach czasowych, tj. gdy mediana czasu obserwacji wynosiła:

- 4,2 miesiąca (rozstęp międzykwartyłowy 2,0-7,1), oraz
- 10 miesięcy (rozstęp międzykwartyłowy 7,2-13,2).

W publikacjach Dimopoulos 2015 i San Miguel 2015 przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 15,4 miesiąca.

Ocena wykonana po 4 miesiącach wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii, odpowiednio (mediana PFS, miesiące): 3,8 (95% CI: 3,4; 4,6) vs 1,9 (95% CI: 1,9; 2,1), $p < 0,001$; HR=0,41 (95% CI: 0,32; 0,53; $p < 0,001$) - patrz Tab. 20.

Ocena wykonana po 10-miesięcznej obserwacji wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem, odpowiednio (mediana PFS, miesiące): 4 (95% CI: 3,6-4,7) vs 1,9 (95% CI: 1,9; 2,2); HR=0,48 (95% CI: 0,39; 0,60; $p < 0,001$).

Ocena wykonana po 15 miesiącach wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem (mediana PFS, miesiące): 4,0 vs 1,9; HR=0,50, $p < 0,001$.

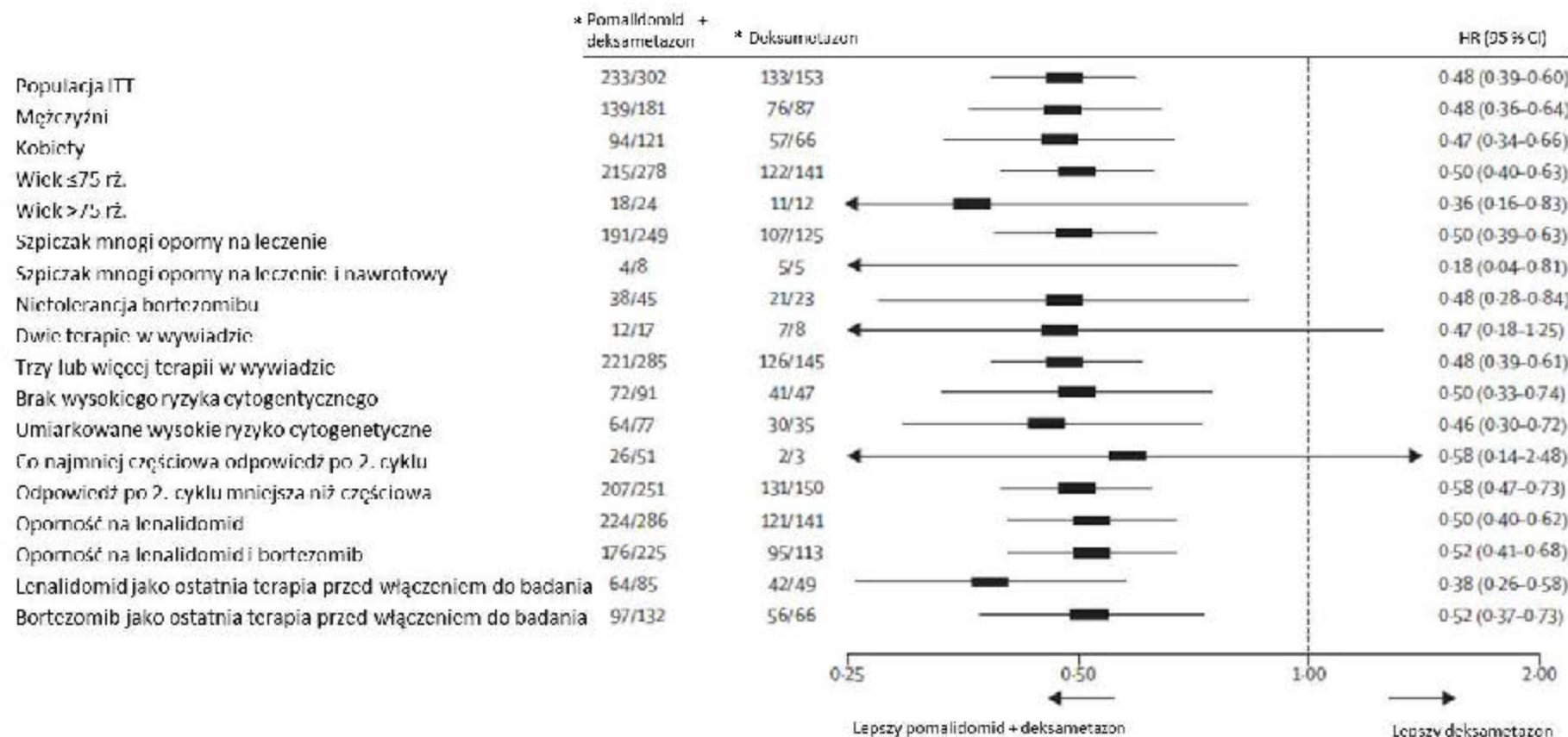
Tab. 20. Przeżycie wolne od progresji choroby – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003.

Punkt końcowy	N _i /N _k	Pomalidomid + deksametazon, miesiące [mediana (95% CI)]	Deksameta zon, miesiące [mediana (95% CI)]	Wartość p	HR (95% CI)	Wartość p
PFS po 4 miesiącach	302/153	3,8 (3,4; 4,6)	1,9 (1,9; 2,1)	<0,001	0,41 (0,32; 0,53)	<0,001
PFS po 10 miesiącach	302/153	4,0 (3,6; 4,7)	1,9 (1,9; 2,2)	<0,001	0,48 (0,39; 0,60)	<0,001
PFS po 15 miesiącach	302/153	4,0 (bd)	1,9 (bd)	bd	0,50 (bd)	<0,001

5.1.1 Subpopulacje

Analiza *post hoc* w podgrupach wykazała, że w przypadku mediany czasu obserwacji 10 miesięcy czas przeżycia wolnego od progresji w poszczególnych subpopulacjach chorych był istotnie statystycznie dłuższy w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem za wyjątkiem dwóch podgrup – patrz poniższy rysunek.

Rysunek 6. Przeżycie wolne od progresji w 10-miesięcznej obserwacji MM-003 – analiza w populacji ITT oraz w podgrupach (za San Miguel 2013).



* Liczebności w kolumnach pomalidomidu i deksametazonu oraz deksametazonu odpowiadają liczbie osób bez progresji choroby w 10-miesięcznej obserwacji w odniesieniu do całkowitej liczby osób w danej podgrupie chorych.

5.2 Przeżycie całkowite

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono w dwóch punktach czasowych, tj. gdy mediana czasu obserwacji wynosiła:

- 4,2 miesiąca (rozstęp międzykwartyłowy 2,0-7,1),
- 10 miesięcy (rozstęp międzykwartyłowy 7,2-13,2).

W publikacjach Dimopoulos 2015 i San Miguel 2015 przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia całkowitego gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 15,4 miesiąca.

Ocena wykonana po 4 miesiącach wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii, odpowiednio (mediana OS, miesiące): 11,9 (95% CI: 10,4; 15,5) vs 7,8 (95% CI: 6,4; 9,2), $p < 0,05$; HR=0,53 (95% CI: 0,37; 0,74; $p < 0,01$) - patrz Tab. 21.

Przeżycie całkowite ocenione po 10 miesiącach w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem również było istotnie statystycznie dłuższe w porównaniu z tym w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii, odpowiednio (mediana OS, miesiące): 12,7 (95% CI: 10,4; 15,5) vs 8,1 (95% CI: 6,9; 10,8); HR=0,74 (95% CI: 0,56; 0,97; $p = 0,028$ - patrz Tab. 21. W przypadku uwzględnienia korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu wyniki byłyby jeszcze korzystniejsze dla pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem - mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie deksametazonu zmniejszyłaby się do 5,7 m-cy (mediana OS dla pomalidomidu bez zmian), HR=0,52 (95% CI: 0,39; 0,68 - wynik istotny statystycznie, w publikacji nie podano konkretnej wartości p).

W publikacji Morgan 2015, dotyczącej przeżycia całkowitego z uwzględnieniem korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu, oszacowano średnie przeżycie całkowite w okresie życia. W tym celu przeprowadzono ekstrapolację OS przy użyciu modeli parametrycznych: logarytmiczno-normalnego, log-logistycznego, wykładniczego i Weibulla - wyniki zebrano w Tab. 22. Biorąc pod uwagę dostępne dane literaturowe i kryteria statystyczne dobroci dopasowania modelu, najlepsze dopasowanie do skorygowanych danych OS dostarczył model logarytmiczno-normalny, zgodnie z którym prognozowana różnica średniego przeżycia całkowitego w okresie życia chorych wyniosła 14,6 m-ca na korzyść pomalidomidu (odpowiednio 28,0 i 13,4 m-ca w grupie pomalidomidu i deksametazonu). Przewidywane przeżycie w okresie 3 lat oszacowano na 21% w grupie leczonych pomalidomidem i 8% w grupie leczonych deksametazonem.

Ocena wykonana po 15 miesiącach wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii (mediana OS, miesiące): 13,1 vs 8,1; HR=0,72, p=0,009.

Tab. 21. Przeżycie całkowite – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003.

Punkt końcowy	N _i /N _k	Pomalidomid + deksametazon, miesiące [mediana (95% CI)]	Deksametazon, n, miesiące [mediana (95% CI)]	Wartość p	HR (95% CI)	Wartość p
OS po 4 miesiącach	302/153	11,9 (10,4; 15,5)	7,8 (6,4; 9,2)	<0,05	0,53 (0,37; 0,74)	<0,001
OS po 10 miesiącach	302/153	12,7 (10,4; 15,5)	8,1 (6,9; 10,8)	<0,05	0,74 (0,56; 0,97)	0,0285
OS po 10 miesiącach z uwzględnieniem korekty	302/153	12,7 (bd)	5,7 (bd)	<0,05	0,52 (0,39; 0,68)	<0,05
OS po 15 miesiącach	302/153	13,1 (bd)	8,1 (bd)	bd	0,72 (bd)	0,009

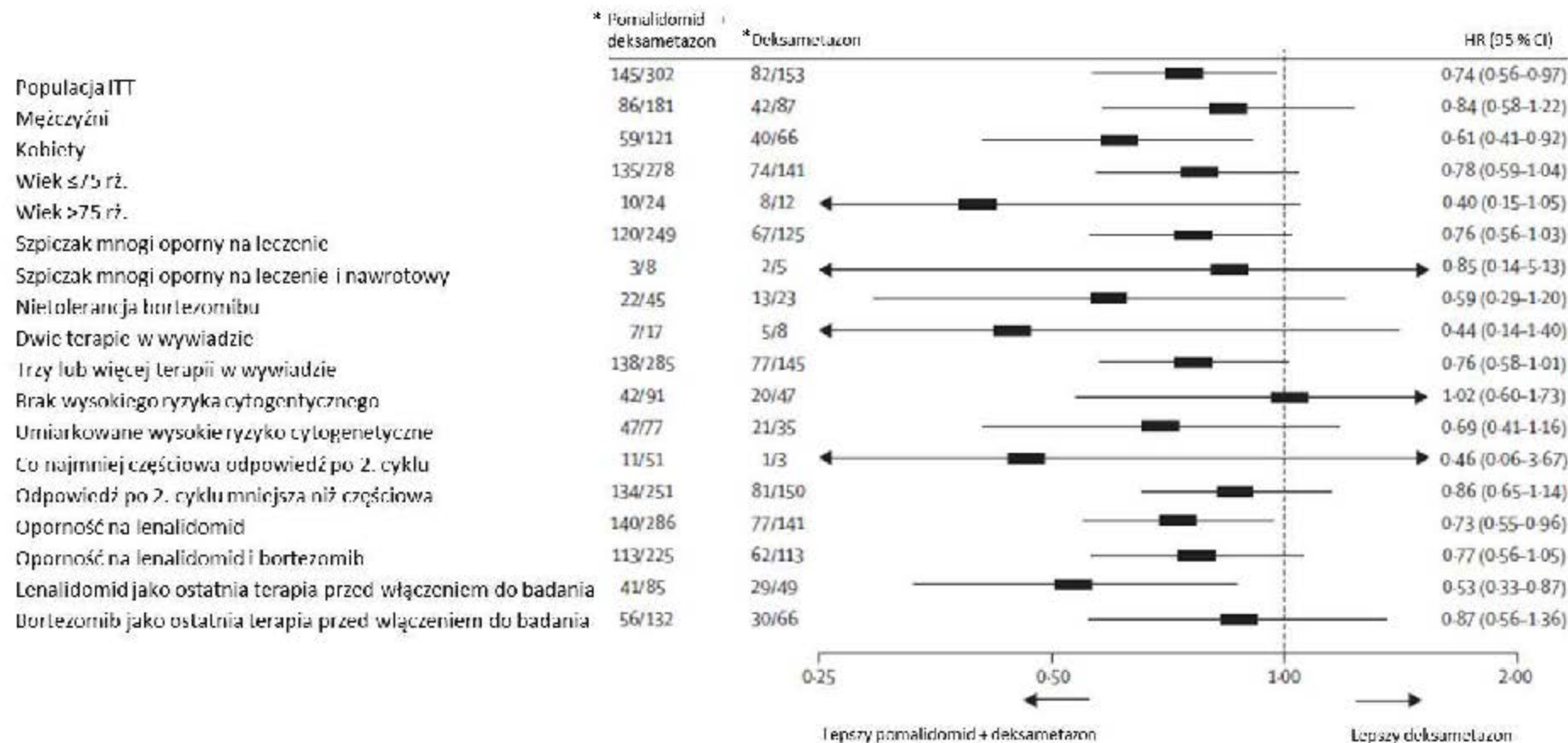
Tab. 22. Średnie przeżycie całkowite ekstrapolowane w oparciu o modele parametryczne – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003.

Model	Leczenie	Średnie OS, miesiące	Różnica OS, miesiące
Logarytmiczno-normalny	Pomalidomid + deksametazon	28,0	14,6
	Deksametazon	13,4	
Log-logistyczny	Pomalidomid + deksametazon	26,7	12,9
	Deksametazon	13,8	
Wykładniczy	Pomalidomid + deksametazon	17,5	8,2
	Deksametazon	9,3	
Weibulla	Pomalidomid + deksametazon	15,5	6,8
	Deksametazon	8,7	

5.2.1 Subpopulacje

Wyniki analizy post hoc w poszczególnych podgrupach pacjentów, wykonanej po 10-miesięcznej obserwacji (bez korekty o efekt przejścia), przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 7. Przeżycie całkowite w 10-miesięcznej obserwacji MM-003 – analiza w populacji ITT oraz w podgrupach (z a San Miguel 2013).



* Liczebności w kolumnach pomalidomidu i deksametazonu oraz deksametazonu odpowiadają liczbie osób, u których nie raportowano zgonu w 10-miesięcznej obserwacji w odniesieniu do całkowitej liczby osób w danej podgrupie chorych.

5.3 Czas do progresji choroby

Wyniki 10-miesięcznej obserwacji badania MM-003 wykazały, że czas do progresji choroby był dłuższy w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem, odpowiednio (mediana TTP, miesiące): 4,7 (95% CI: 4,0; 6,0) vs 2,1 (95% CI: 1,9; 2,5); HR=0,46 (95% CI: 0,36; 0,59; p<0,001) – patrz Tab. 23.

Tab. 23. Czas do progresji – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003.

Punkt końcowy	N ₁ /N ₂	Pomalidomid + deksametazon, miesiące [mediana (95% CI)]	Deksameta zon, miesiące [mediana (95% CI)]	Wartość p	HR (95% CI)	Wartość p
Czas do progresji	302/153	4,7 (4,0; 6,0)	2,1 (1,9; 2,5)	<0,05	0,46 (0,36; 0,59)	<0,001

5.4 Odpowiedź całkowita

W publikacji San Miguel 2013 przedstawiono wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dla mediany czasu obserwacji 10 miesięcy (rozstęp międzykwartyłowy 7,2-13,2), natomiast w publikacji Miguel 2015 – dla mediany czasu obserwacji 15,4 miesiąca.

Ocena wykonana po 10-miesięcznej obserwacji wykazała, że terapia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem była związana z ponad 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z monoterapią deksametazonem, RR=3,21 (95% CI: 1,93; 5,34), p<0,001, RD=21,65 (95% CI: 14,61; 28,70), p<0,001 – patrz Tab. 24.

Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w monoterapii wiązało się z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie: RR=7,09 (95% CI: 0,94; 53,44), p=0,06, RD=3,98 (95% CI: 1,29; 6,68), p=0,004, oraz częściowej odpowiedzi na leczenie: RR=2,82 (95% CI: 1,65; 4,82), p<0,001, RD=16,68 (9,95; 23,40), p<0,001.

Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem było związane z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia progresji choroby: RR=0,36 (95% CI: 0,23; 0,55), p=<0,001, RD=17,19 (95% CI: -24,96; -9,43), p<0,01.

Ocena wykonana po 15-miesięcznej obserwacji wykazała, że ogólna odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem niż u chorych leczonych deksametazonem w monoterapii (32 vs 11%, p<0,001). Odsetek chorych u których

obserwowano mniejszą lub lepszą odpowiedź na leczenie oraz odsetek chorych z brakiem odpowiedzi i progresji choroby były większe w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (patrz poniższa tabela).

Tab. 24. Ocena odpowiedzi na leczenie – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003.

Punkt końcowy	n _c /N _c (%)	n _w /N _w (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p	NNT (95%CI)
Mediana czasu obserwacji 10 miesięcy							
Ogólna odpowiedź na leczenie	95/302 (31,5)	15/153 (9,8)	3,21 (1,93; 5,34)	<0,001	21,65 (14,61; 28,70)	<0,001	5 (3; 7)
Kompletna odpowiedź na leczenie	3/302 (1,0)	0/153 (0,0)	3,56 (0,18; 68,44)	0,40	0,99 (-0,51; 2,50)	0,19	-
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	14/302 (4,6)	1/153 (0,7)	7,09 (0,94; 53,44)	0,06	3,98 (1,29; 6,68)	0,004	25 (15; 78)
Częściowa odpowiedź na leczenie	78/302 (25,8)	14/153 (9,2)	2,82 (1,65; 4,82)	<0,001	16,68 (9,95; 23,40)	<0,001	6 (4; 10)
Mniejsza odpowiedź na leczenie	23/302 (7,6)	9/153 (5,9)	1,29 (0,61; 2,73)	0,50	1,73 (-3,05; 6,51)	0,48	-
Brak odpowiedzi i progresji	129/302 (42,7)	70/153 (45,8)	0,93 (0,75; 1,16)	0,53	-3,04 (-12,70; 6,63)	0,54	-
Progresja	29/302 (9,6)	41/153 (26,8)	0,36 (0,23; 0,55)	<0,001	-17,19 (-24,96; -9,43)	<0,01	6 (4; 11)
Brak oceny	26/302 (8,6)	18/153 (11,8)	0,73 (0,41; 1,29)	0,28	-3,16 (-9,16; 2,85)	0,30	-
Mediana czasu obserwacji 15 miesięcy							
Ogólna odpowiedź na leczenie*	97/302 (32)	17/153 (11)	p<0,001				
Mniejsza lub lepsza odpowiedź na leczenie*	121/302 (40)	23/153 (15)	p=bd				
Brak odpowiedzi i progresji*	245/302 (82)	93/153 (61)	p=bd				

* liczby chorych oszacowane na podstawie odsetków podanych w publikacji Miguel 2015.

5.5 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W publikacji San Miguel 2013 przedstawiono wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie dla mediany czasu obserwacji 10 miesięcy (rozstęp międzykwartyłowy 7,2-13,2), natomiast w publikacji Miguel 2015 - dla mediany czasu obserwacji 15,4 miesiąca.

Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w badaniu MM-003 oceniana wśród chorych, którzy uzyskali przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie była dłuższa w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w monoterapii (patrz poniższa tabela):

- dla mediany czasu obserwacji 10 miesięcy: wyniosła 7,0 miesięcy (6,0-9,0) w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 6,1 miesiąca (1,4-8,5) w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii; HR=0,52 (95% CI: 0,25; 1,05), p=0,06;
- dla mediany czasu obserwacji 15 miesięcy: (publikacja San Miguel 2015): wyniosła 7,5 miesięcy w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 5,1 miesiąca w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii, p=0,031.

Tab. 25. Czas trwania odpowiedzi na leczenie – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003.

Punkt końcowy	Ni/Nk	Pomalidomid + deksametazon, miesiące [mediana (zakres)]	Deksametazon, miesiące [mediana (zakres)]	HR (95%CI)	Wartość p
Czas trwania odpowiedzi na leczenie po 10 mies.	bd*	7,0 (5,8; 9,0)	6,1 (1,4; 8,5)	0,52 (0,25; 1,05)	0,0631
Czas trwania odpowiedzi na leczenie po 15 mies.	bd*	7,5 (bd)	5,1 (bd)	bd	0,031

* u chorych z co najmniej częściową odpowiedzią.

5.6 Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o publikacje Song 2015²² i Weisel 2015²⁵ do badania MM-003. W publikacjach tych wyniki dotyczące jakości życia dla oba analizowanych grup przedstawiono na wykresach i podsumowano w tekście.

Ocenę jakości życia w badaniu MM-003 przedstawiono przy użyciu kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 (ang. *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

core Quality of Life Questionnaire; domeny: zdrowie ogólne, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, zmęczenie, ból), EORTC QLQ- MY20 (ang. *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire – myeloma-specific module*; domeny: objawy choroby, skutki uboczne) i Użyteczności Zdrowia wg EQ-5D (ang. *EQ-5D Health Utility value*; przy wykorzystaniu metody handlowania czasem). Obejmowała ona zmiany od wartości początkowych do cyklu 10. leczenia (dane z cykli kolejnych były ograniczone ze względu na liczebność chorych w tych cyklach).

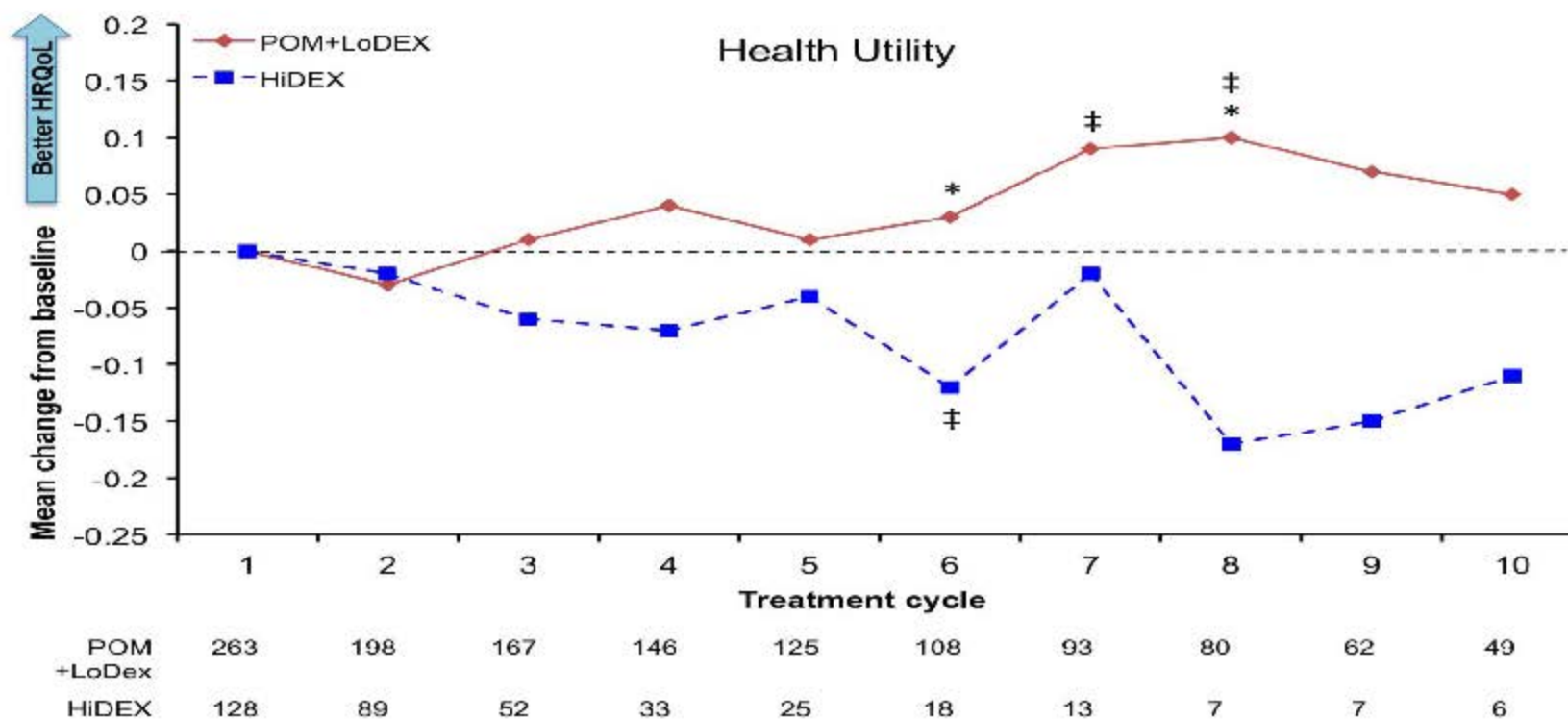
Z 455 chorych w populacji ITT, 433 ukończyło pomiary jakości życia zależnej od zdrowia i zostało włączonych do analizy (289 w grupie pomalidomidu i 144 w grupie deksametazonu; mediana czasu obserwacji 10 m-cy). Ze względu na brak szczegółowych wyników w postaci liczbowej w publikacjach, ocenę jakości życia przedstawiono w oparciu o opis i wykresy zamieszczone w publikacjach.

5.6.1 Zmiana oceny jakości życia w czasie

Zmianę oceny jakości życia w czasie przedstawiono w publikacjach Song 2015 i Weisel 2015.

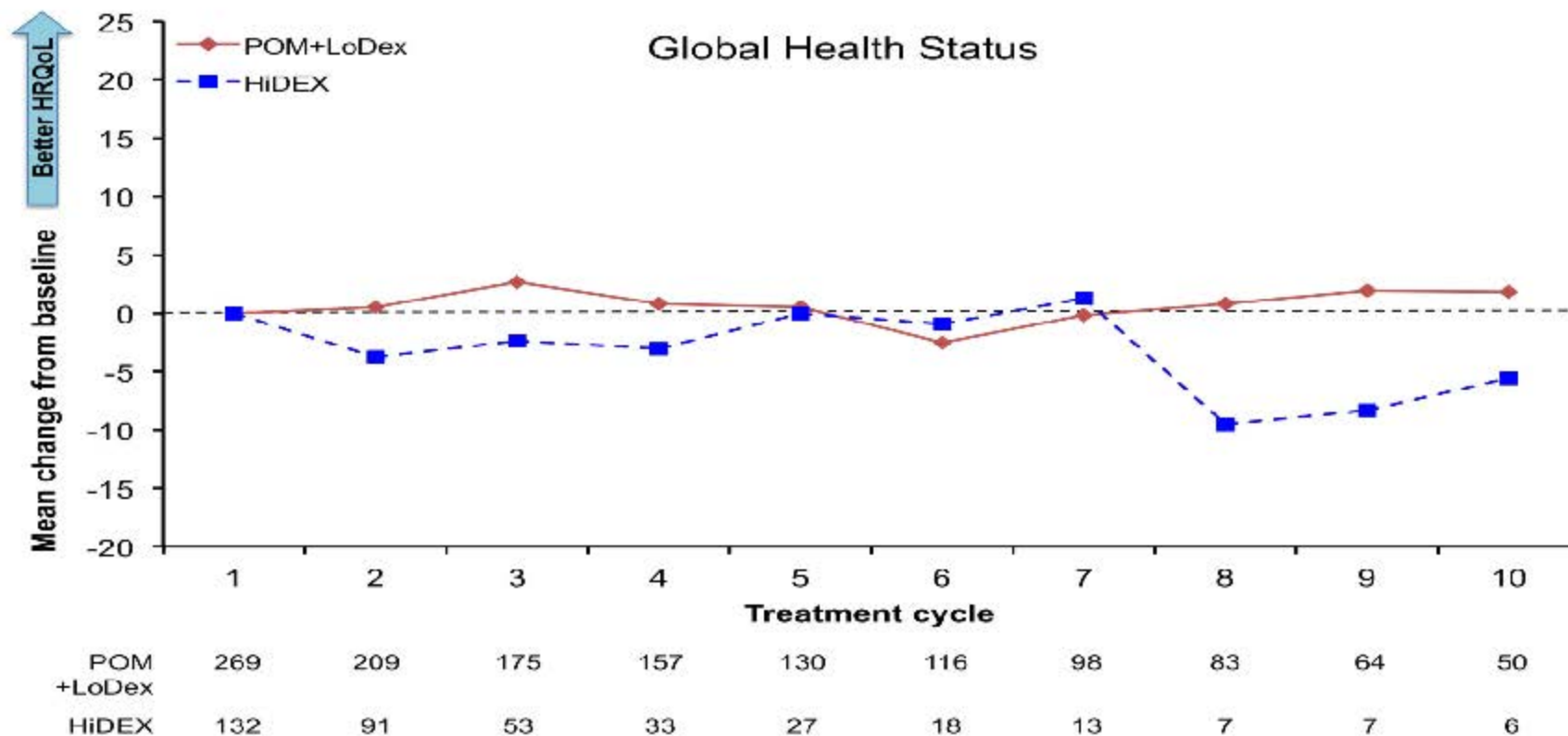
Wyniki istotne statystycznie na korzyść pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem obserwowano w 5 z 8 analizowanych domen (użyteczności zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, zmęczenie, i skutki uboczne) w różnych cyklach leczenia – wyniki oznaczone poprzez „*” na poniższych wykresach. W pozostałych trzech domenach (tj. zdrowie ogólne, ból, objawy choroby) nie obserwowano wyników istotnych statystycznie.

Rysunek 8. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Użyteczność z drzewia, zgodnie z publikacją Song 2015.

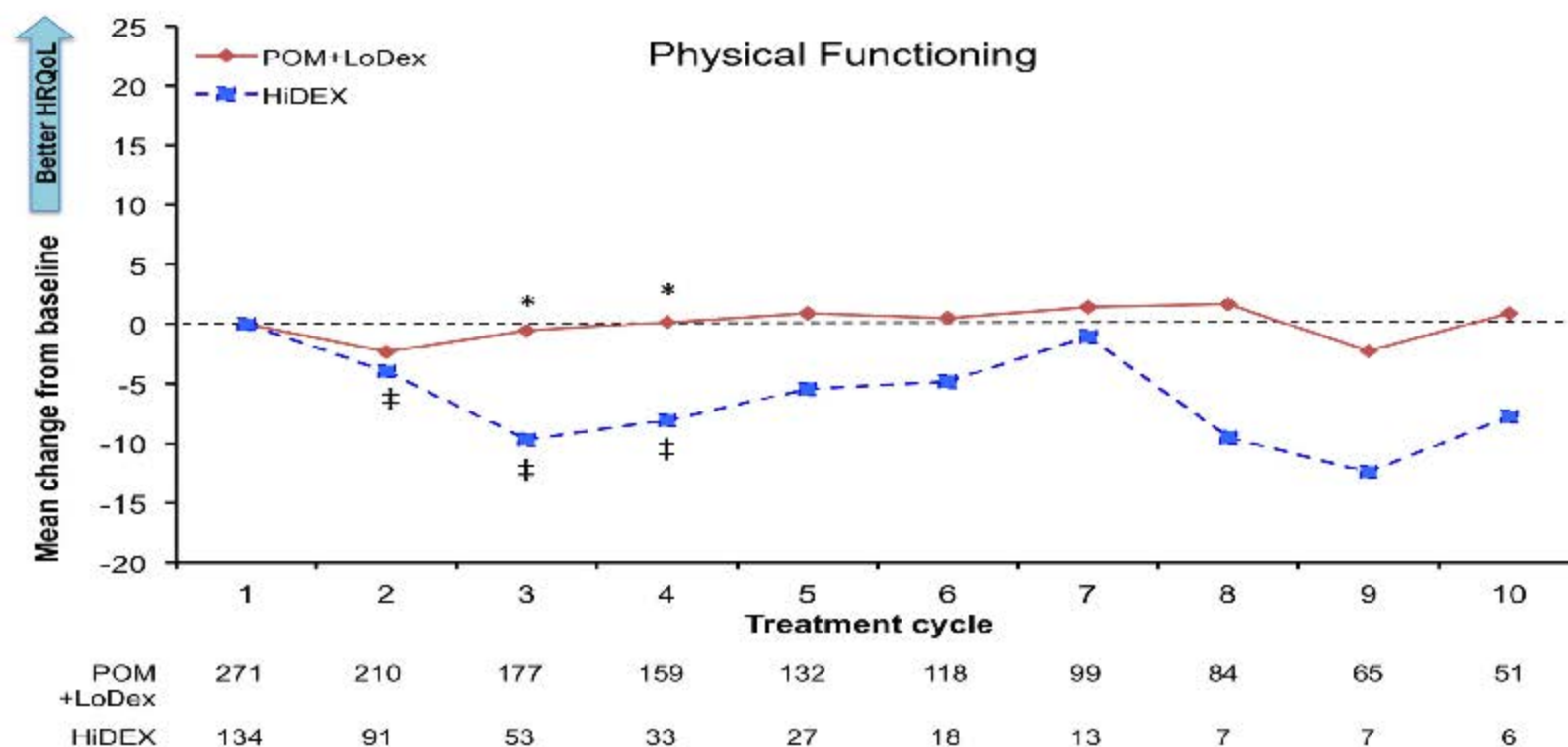


* oznacza wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) w odniesieniu do porównania między pomalidomidem a deksametazonem, a ‡ wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) dla zmiany w odniesieniu do wartości początkowej.

Rysunek 9. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Zdrowie ogólne, zgodnie z publikacją Song 2015.

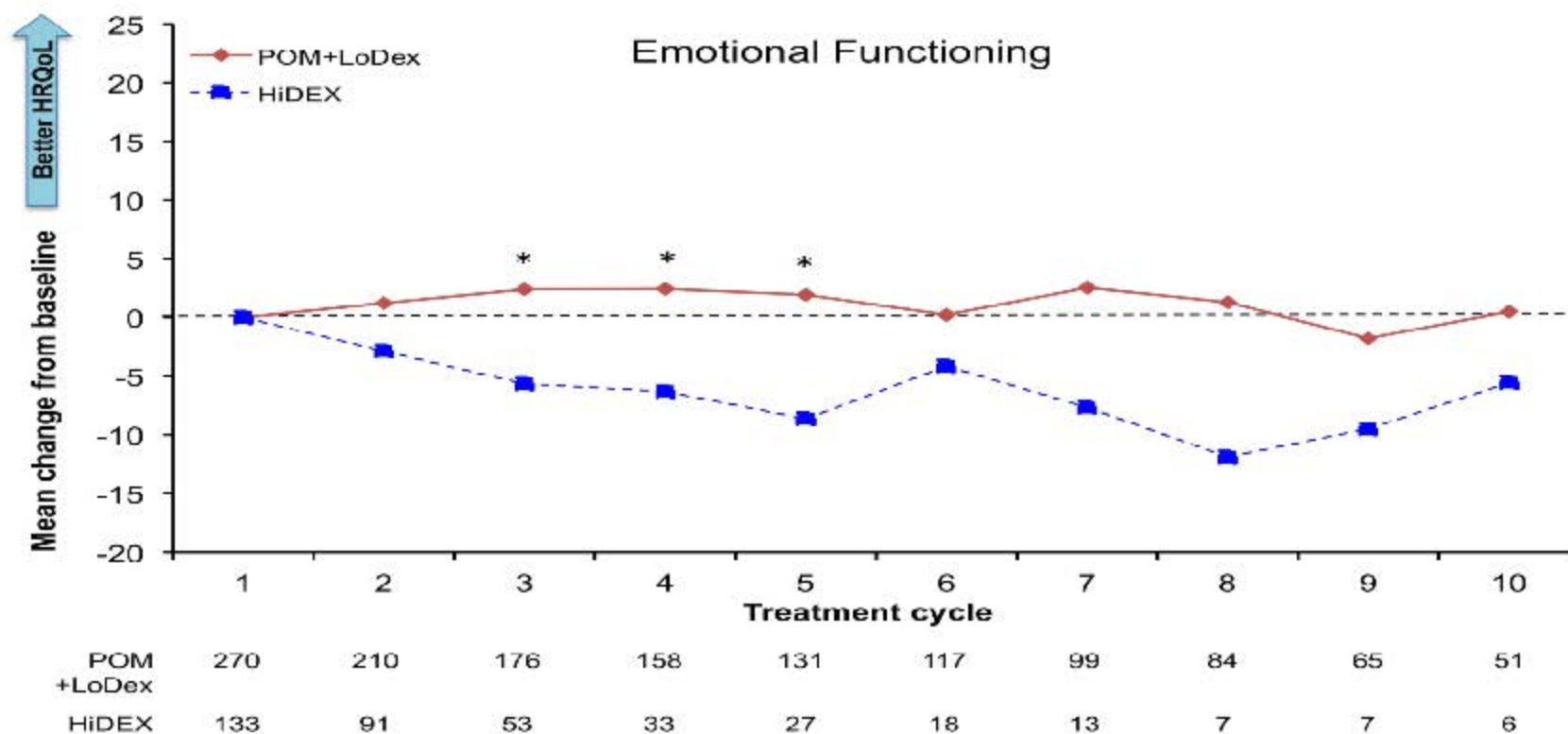


Rysunek 10. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Funkcjonowanie fizyczne, zgodnie z publikacją Song 2015.



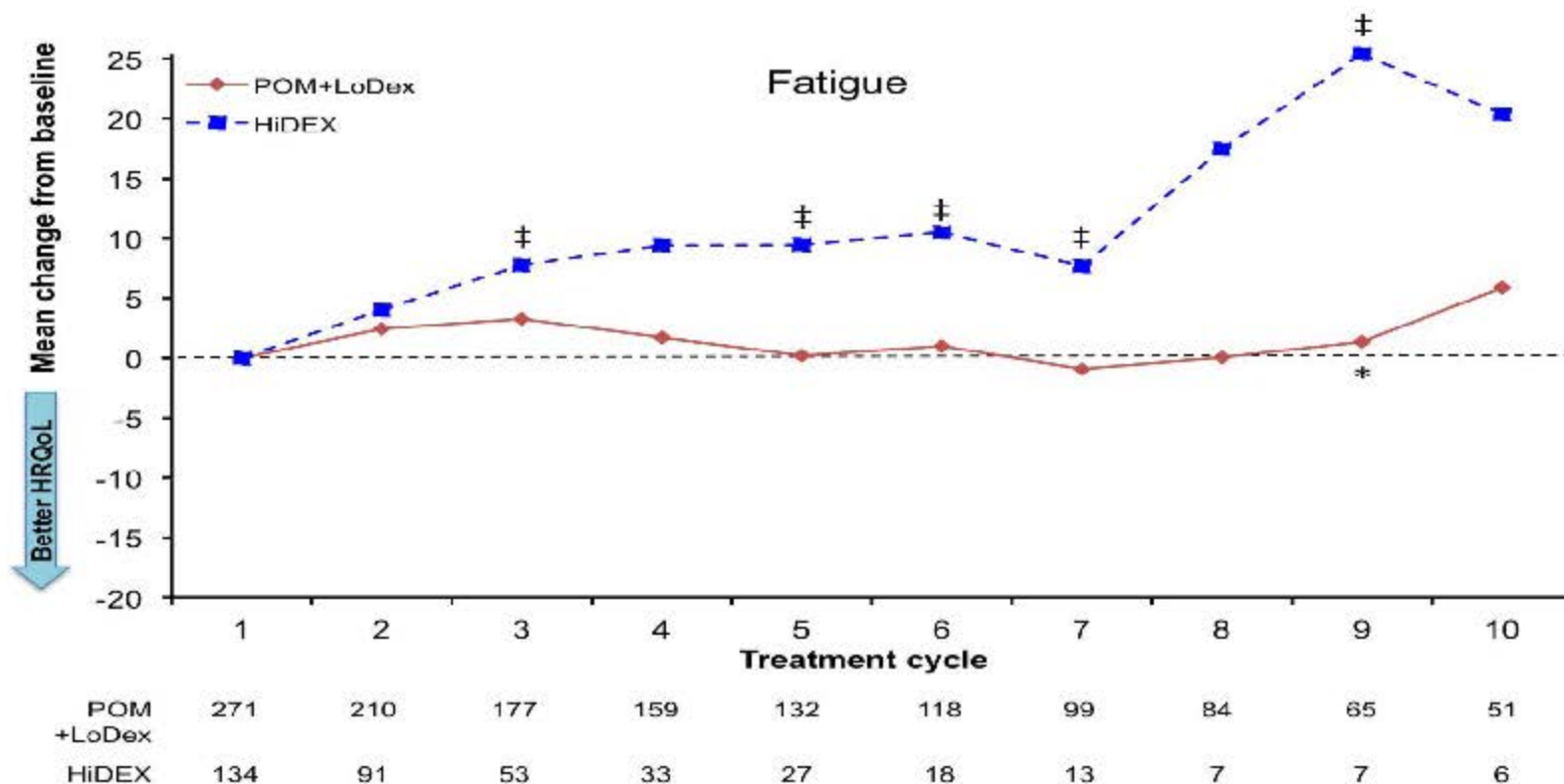
* oznacza wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) w odniesieniu do porównania między pomalidomidem a deksametazonem, a † wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) dla zmiany w odniesieniu do wartości początkowej.

Rysunek 11. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Funkcjonowanie emocjonalne, zgodnie z publikacją Song 2015.



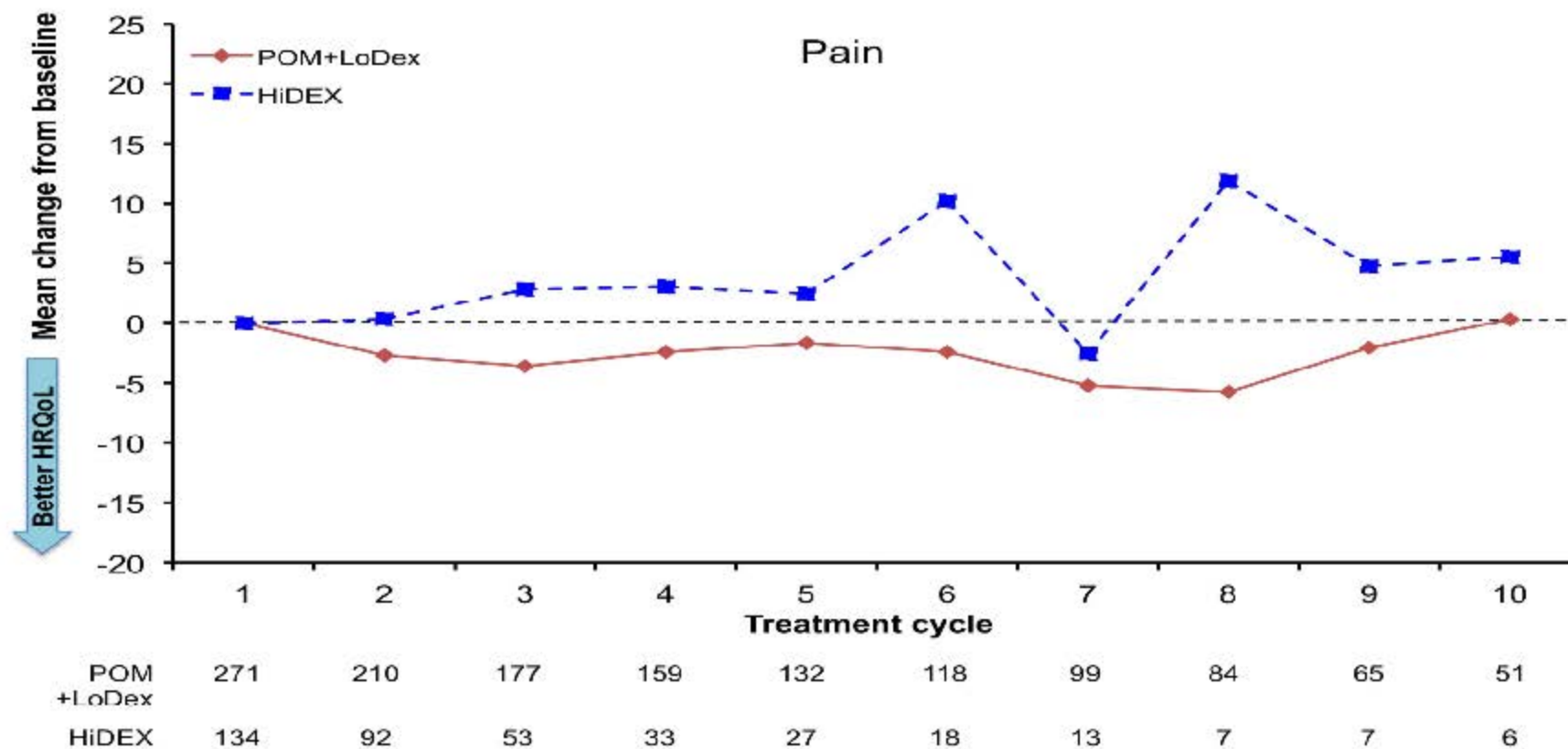
* oznacza wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) w odniesieniu do porównania między pomalidomidem a deksametazonem.

Rysunek 12. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Funkcjonowanie emocjonalne, zgodnie z publikacją Song 2015.

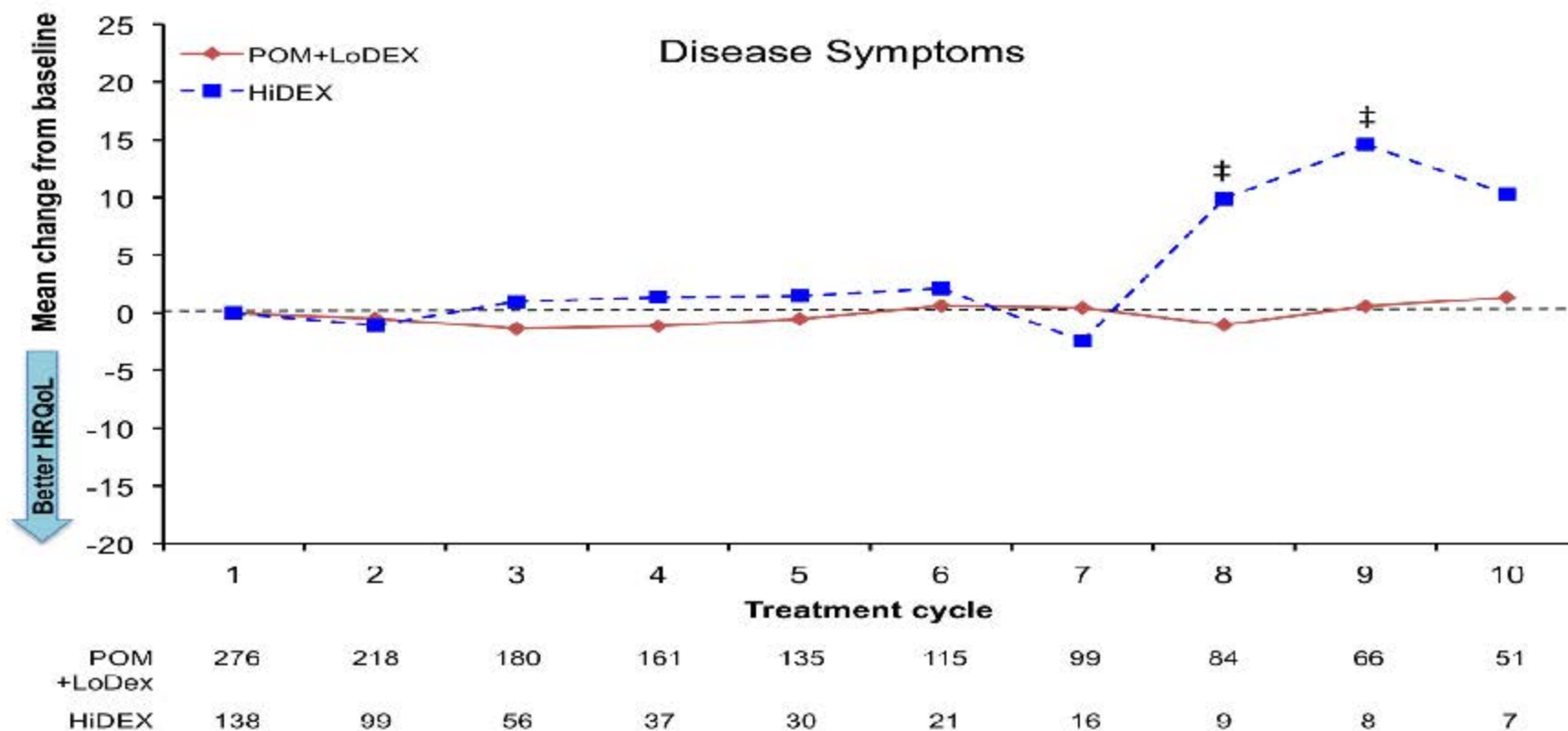


* oznacza wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) w odniesieniu do porównania między pomalidomidem a deksametazonem, a ‡ wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) dla zmiany w odniesieniu do wartości początkowej.

Rysunek 13. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Ból, zgodnie z publikacją Song 2015.

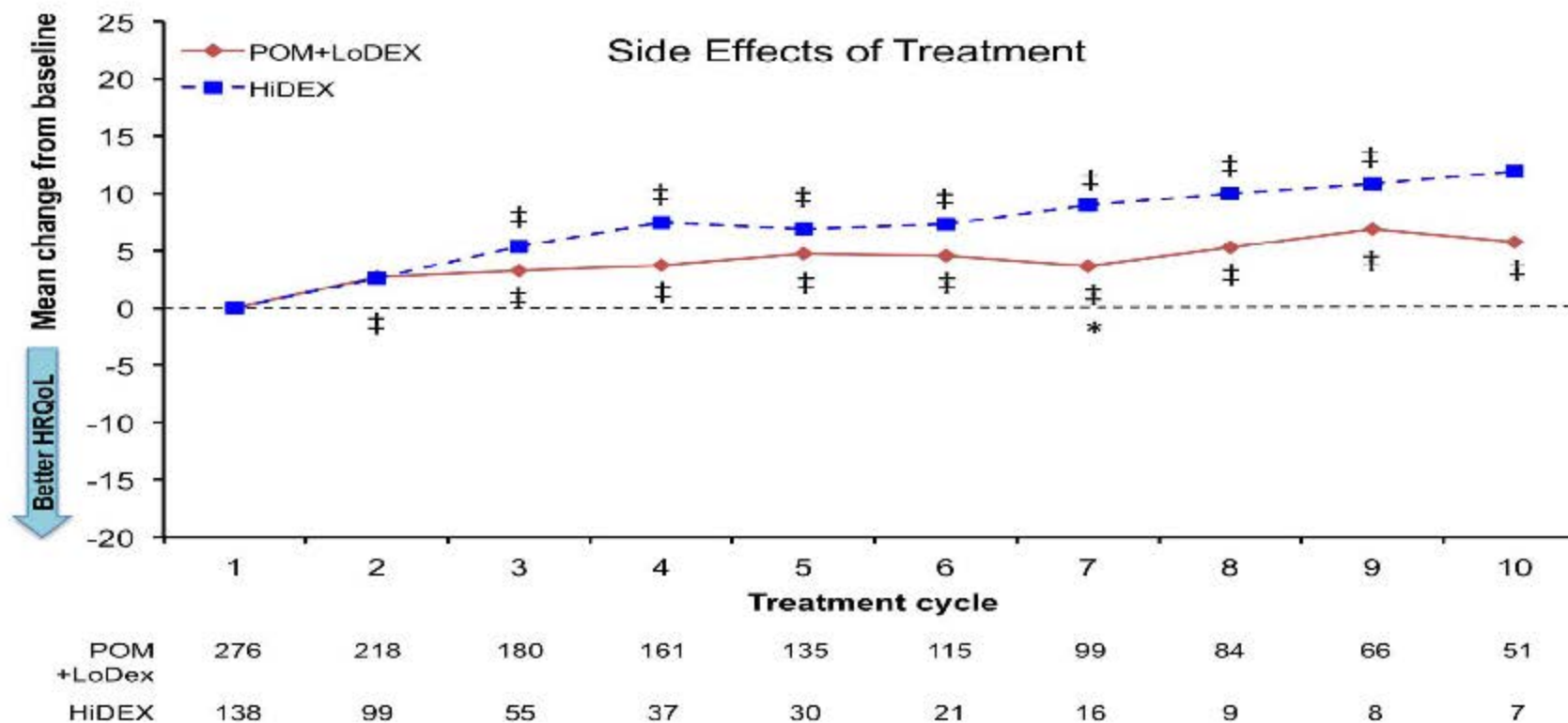


Rysunek 14. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Objawy choroby, zgodnie z publikacją Song 2015.



‡ oznacza wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) dla zmiany w odniesieniu do wartości początkowej.

Rysunek 15. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Skutki uboczne, zgodnie z publikacją Song 2015.



* oznacza wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) w odniesieniu do porównania między pomalidomidem a deksametazonem, a † wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) dla zmiany w odniesieniu do wartości początkowej.

5.6.2 Istotna klinicznie poprawa jakości życia

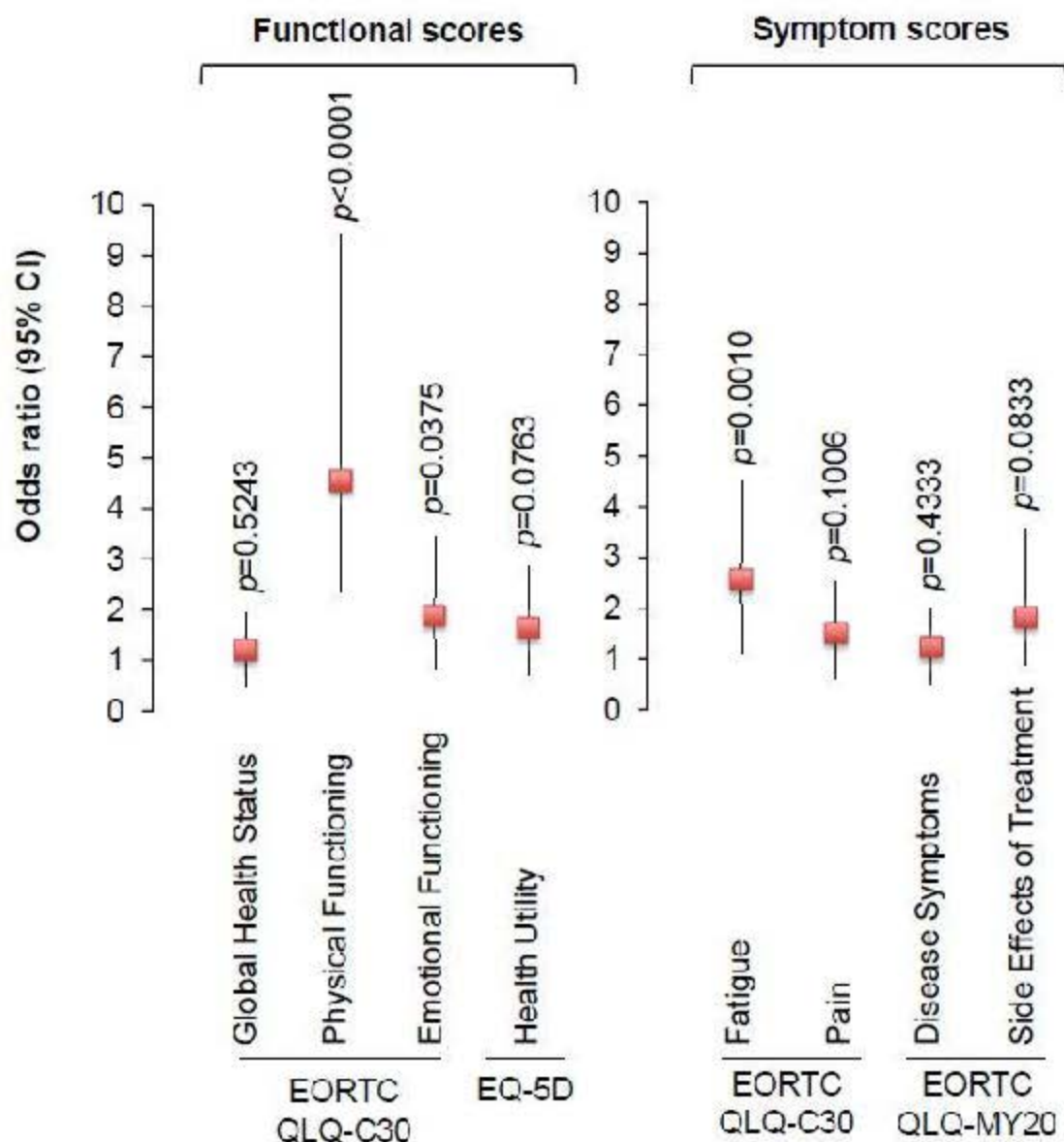
Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek chorych osiągających istotną klinicznie poprawę jakości życia (OR, iloraz szans, ang. *odds ratio*) w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do grupy deksametazonu w monoterapii obserwowano dla domen (patrz poniższy rysunek):

- funkcjonowanie fizyczne ($p < 0,0001$);
- funkcjonowanie emocjonalne ($p < 0,0375$);
- zmęczenie ($p = 0,0010$).

Trend sugerujący większy odsetek chorych osiągających istotną klinicznie poprawę jakości życia w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ($p < 0,10$) obserwowano dla domen (patrz poniższy rysunek):

- skutki uboczne ($p = 0,0833$);
- użyteczność zdrowia ($p = 0,0763$).

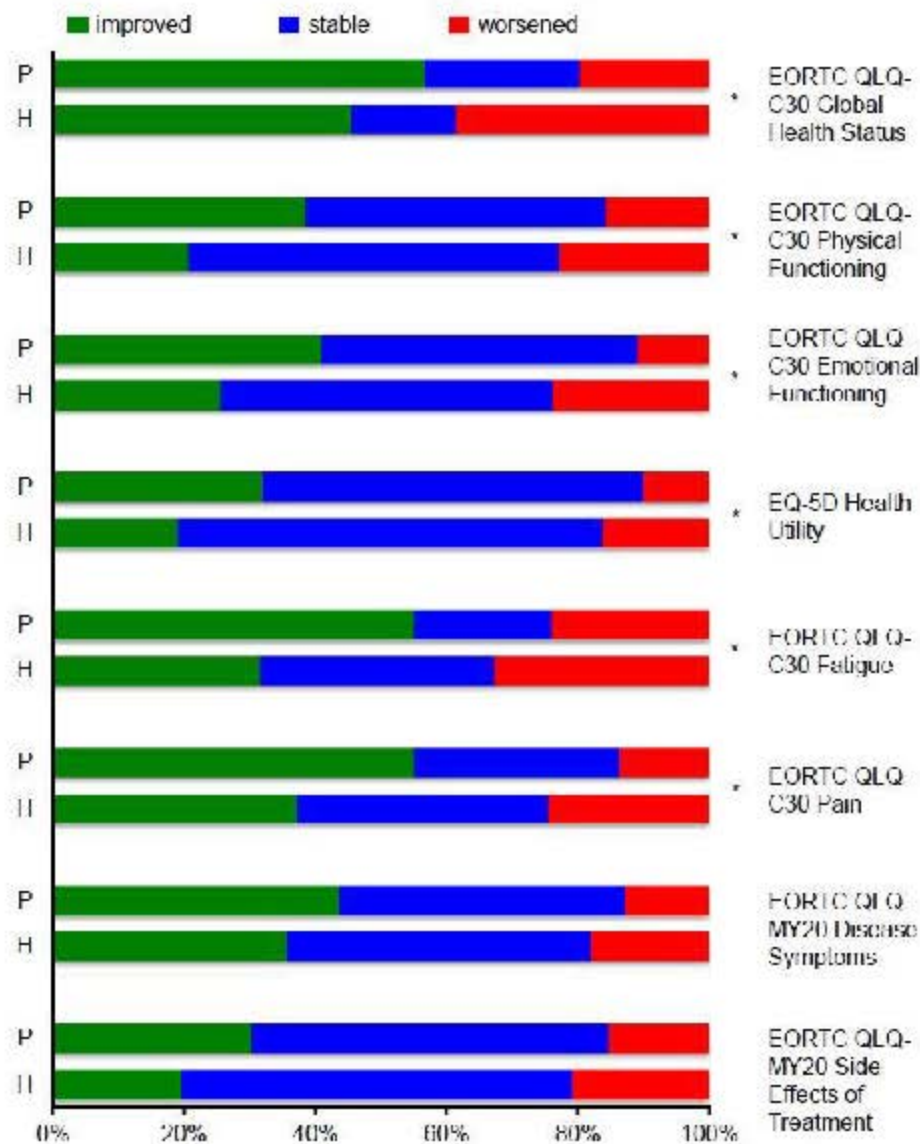
Rysunek 16. Istotna klinicznie poprawa jakości życia zgodnie z publikacją Weisel 2015.



5.6.3 Najlepsza ocena jakości życia

U chorych leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano istotnie statystycznie lepszą jakość życia niż u chorych leczonych deksametazonem w monoterapii. W grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano większe odsetki chorych uzyskujących poprawę jakości życia oraz mniejsze odsetki chorych z pogorszeniem jakości życia. Różnicę istotną statystycznie obserwowano dla 5 domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz dla użyteczności zdrowia (patrz poniższy rysunek).

Rysunek 17. Najlepsza jakość życia z godnie z publikacją Weisel 2015 – cz. 1.



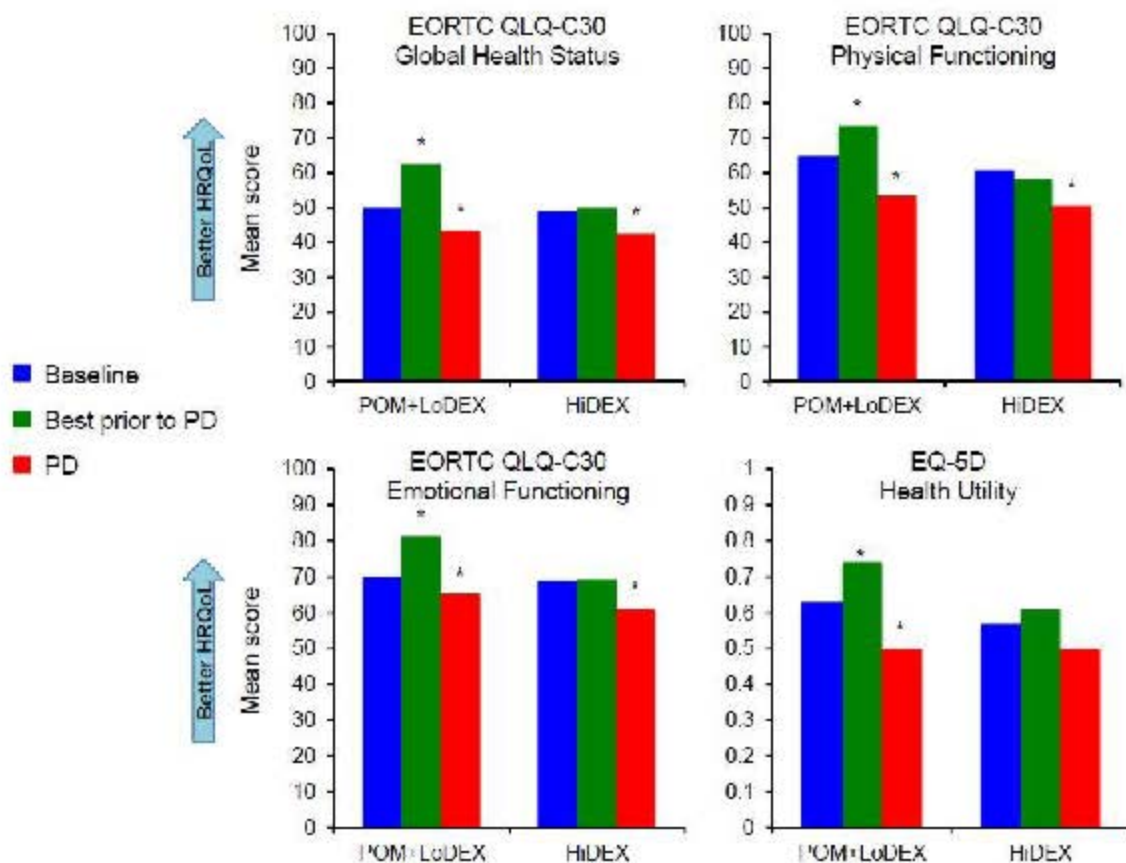
P - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; H - deksametazon w monoterapii; * $p < 0,05$.

Przed progresją choroby obserwowano istotny statystycznie wzrost od wartości początkowej najlepszej jakości życia uzyskanej przez chorych w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem dla wszystkich analizowanych domen. W przypadku chorych w grupie deksametazonu w monoterapii istotną statystycznie różnicę względem wartości początkowej obserwowano jedynie dla domeny dotyczącej objawów choroby (patrz poniższy rysunek).

Po progresji choroby obserwowano istotnie statystycznie gorsze niż przed progresją oceny jakości życia dla każdej z domen w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem. Podobnie w grupie deksametazonu w monoterapii obserwowano istotnie statystycznie gorsze oceny jakości życia po progresji niż przed progresją dla

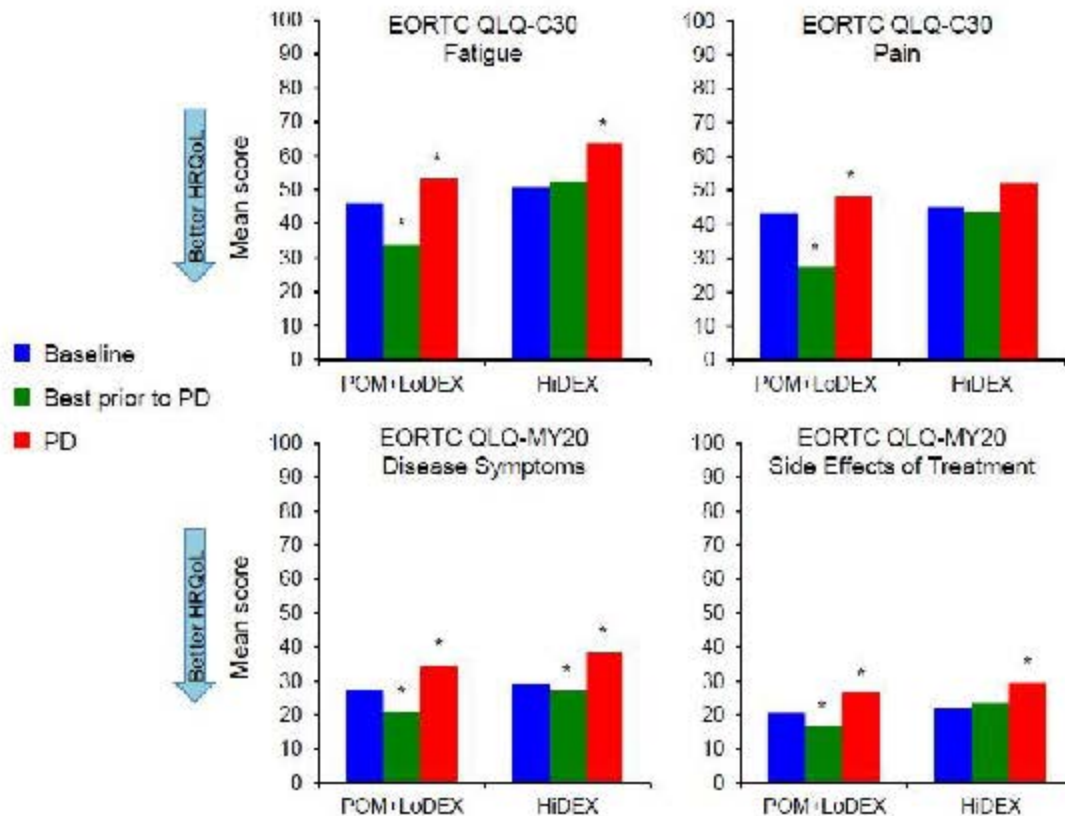
wszystkich domen z wyjątkiem domen dotyczących bólu i użyteczności zdrowia, dla których wyniki dotyczące pogorszenia nie osiągnęły istotności statystycznej (patrz poniższy rysunek).

Rysunek 18. Najlepsza jakość życia z podziałem na „przed progresją” i „po progresji” zgodnie z publikacją Weisel 2015 – cz. 1.



PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); * oznacza wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$); nad kolumną „Best prior to PD” – w odniesieniu do porównania z wartością początkową („Baseline”), nad kolumną „PD” – w odniesieniu do porównania z wartością przed progresją („Best prior to PD”).

Rysunek 19. Najlepsza jakość życia z podziałem na „przed progresją” i „po progresji” zgodnie z publikacją Weisel 2015 – cz. 2.



PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); * oznacza wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$): nad kolumną „Best prior to PD” – w odniesieniu do porównania z wartością początkową („Baseline”), nad kolumną „PD” – w odniesieniu do porównania z wartością przed progresją („Best prior to PD”).

5.6.4 Czas do pierwszego znaczącego pogorszenia jakości życia

Mediana czasu do pierwszego pogorszenia jakości życia była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem niż w grupie chorych leczonych deksametazonem w monoterapii dla 4 domen:

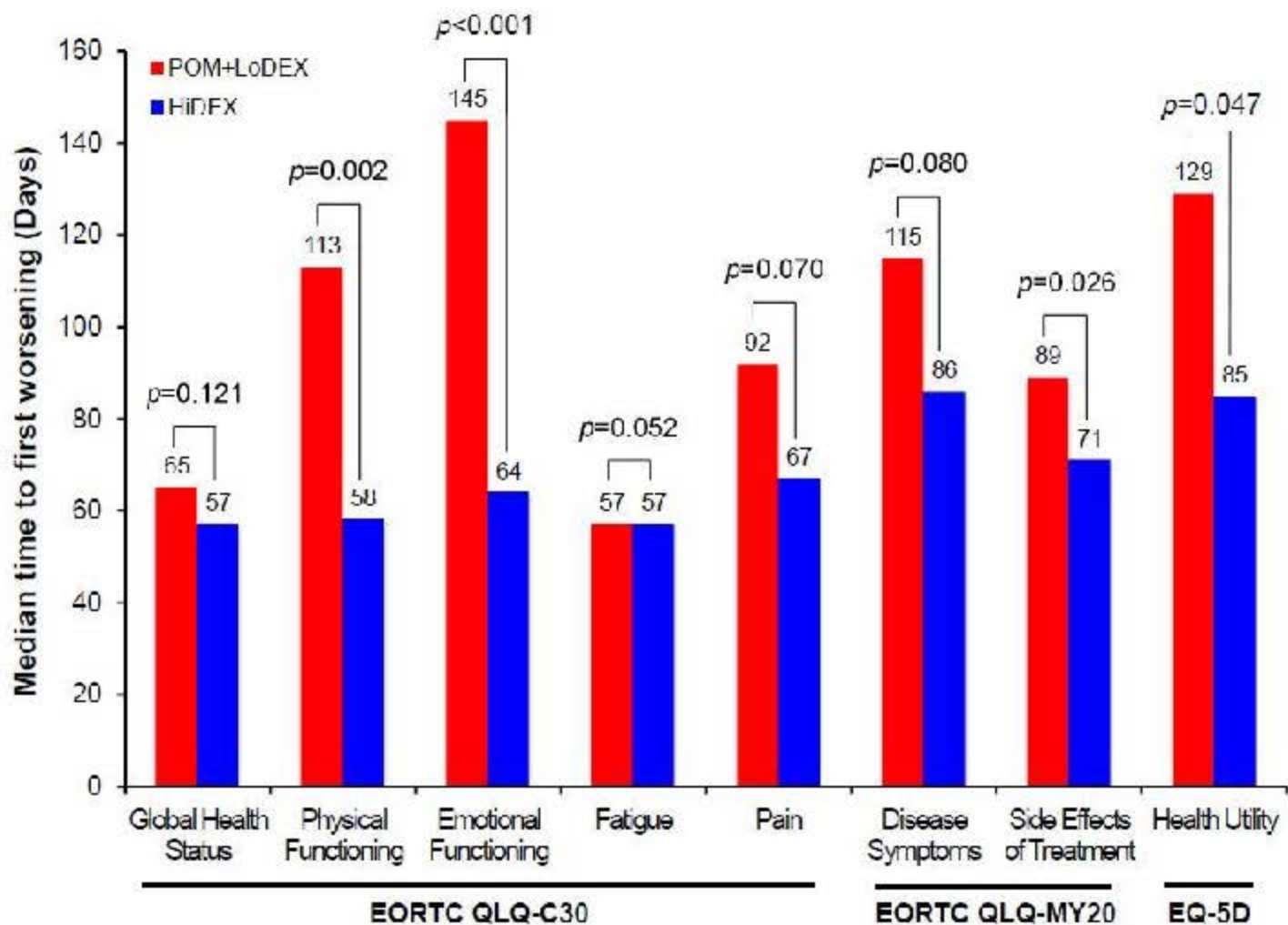
- funkcjonowanie fizyczne (113 dni vs 58 dni, $p=0,002$);
- funkcjonowanie emocjonalne (145 dni vs 64 dni, $p < 0,001$);
- skutki uboczne (89 dni vs 71 dni, $p=0,026$);
- użyteczność zdrowia (129 dni vs 85 dni, $p=0,047$).

Trend wydłużający medianę czasu do pierwszego pogorszenia jakości życia ($p < 0,10$) obserwowano dla 3 domen:

- zmęczenie (57 dni vs 57 dni, $p=0,052$);
- ból (92 dni vs 67 dni, $p=0,070$);
- objawy choroby (115 dni vs 86 dni, $p=0,080$).

Dla zmęczenia pomimo takich samych median czasu do pierwszego pogorszenia jakości życia należy zauważyć, że w grupie chorych leczonych pomalidomidem 25,9% chorych pozostawało wolnych od zdarzeń po 180 dniach, podczas gdy w grupie deksametazonu jedynie 12,1%. Obserwowany trend jest prawdziwy w przypadku uwzględnienia jedynie chorych z progresją.

Rysunek 20. Czas do pierwszego znaczącego pogorszenia jakości życia zgodnie z publikacją Weisel 2015.



6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną – badanie MM-003.

Dodatkowo przedstawiono wyniki bezpieczeństwa prób klinicznych bez grupy kontrolnej oraz badań obserwacyjnych, w celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu w III i dalszych liniach leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim.

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono także informacje dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w dokumencie *Periodic Safety Update Report* (dane do 07.02.2016 r., dane dostarczone przez Wnioskodawcę).

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.²⁶

W analizie uwzględniono m.in. następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane łącznie i z poszczególnych układów,
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

W badaniach włączonych do przeglądu analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę pomalidomidu zgodną ze wskazaniami i rejestracyjnymi.²⁶

6.1 Badanie MM-003 – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon

Bezpieczeństwo pomalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem w III i dalszych liniach leczenia po nieskuteczności terapii bortezomibem i/lub lenalidomidem u chorych ze szpiczakiem mnogim przedstawiono na podstawie wyników badania MM-003 – praca San Miguel 2013. Mediana okresu obserwacji badania wyniosła 10 miesięcy (przedział międzykwartyłowy: 7,2; 13,2 miesiąca). W publikacji Dimopoulos 2015 przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla mediany czasu obserwacji 15,4 miesiąca.

Analiza bezpieczeństwa objęła populację chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku – 300 pacjentów w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 150 pacjentów w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii.

W grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, 210 (67%) pacjentów wymagało przerwania stosowania pomalidomidu, a 82 (27%) pacjentów –

zmniejszenia dawki pomalidomidu. W grupie otrzymujących deksametazon, 42 (28%) pacjentów wymagało przerwania stosowania deksametazonu, a 48 (32%) pacjentów wymagało zmniejszenia dawki deksametazonu.

W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględniono zdarzenia opisane w publikacji pełnotekstowej - praca San Miguel 2013, które zaobserwowano u co najmniej 10% chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa.

6.1.1 Zgon

Liczba zgonów ogółem w trakcie obserwacji MM-003 była porównywalna pomiędzy grupą otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii, odpowiednio 144 (48%) vs 80 (53%), RR=0,90 (95% CI: 0,74; 1,09), p=0,28; RD=-5,33 (95% CI: -15,12; 4,45), p=0,29 - patrz Tab. 26. Najczęstszą przyczyną zgonów była progresja szpiczaka mnogiego - 98 (33%) w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem vs 51 (34%) w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii, RR=0,96 (95% CI: 0,73; 1,27), p=0,78; RD=-1,33 (95% CI: -10,59; 7,92), p=0,78, oraz infekcje, które były częstsze w grupie deksametazonu w monoterapii niż w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (wynik istotny statystycznie odniesieniu do parametru RR) - 14 (4,7%) w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem vs 15 (10%) w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii, RR=0,47 (95% CI: 0,23; 0,94), p=0,03; RD=-5,33 (95% CI: -10,69; 0,03), p=0,05. Liczba zgonów związanych z leczeniem była zbliżona w obu grupach - wyniosła 11 (3,7%) w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 7 (4,7%) w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii, RR=0,79 (95% CI: 0,31; 1,99), p=0,61; RD=-1,00 (95% CI: -4,99; 2,99), p=0,62.

Tab. 26. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników San Miguel 2013, badanie MM-003: pomalidomid+ deksametazon vs deksametazon. Zgony.

Punkt końcowy	n_i/N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR(95%CI)	p	RD (95%CI)	p	NNH (95%CI)
Zgony łącznie	144/300 (48,0)	80/150 (53,3)	0,90 (0,74; 1,09)	0,28	-5,33 (-15,12; 4,45)	0,29	-
Zgony z powodu progresji szpiczaka mnogiego	98/300 (32,7)	51/150 (34,0)	0,96 (0,73; 1,27)	0,78	-1,33 (-10,59; 7,92)	0,78	-
Zgony z powodu infekcji	14/300 (4,7)	15/150 (10,0)	0,47 (0,23; 0,94)	0,03	-5,33 (-10,69; 0,03)	0,05	19 (9; 3540)
Zgony związane z leczeniem	11/300 (3,7)	7/150 (4,7)	0,79 (0,31; 1,99)	0,61	-1,00 (-4,99; 2,99)	0,62	-

6.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia związane z leczeniem

Ocena wykonana po 10-miesięcznej obserwacji wykazała, że w badaniu MM-003 nie zaobserwowano statystycznie znamiennych różnic w występowaniu ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy otrzymujących pomalidomid + deksametazon a grupą otrzymujących deksametazon. Całkowita liczba zaobserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 183 (61%) w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 80 (53%) w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii, RR=1,14 (95% CI: 0,96; 1,36), p=0,13; RD=7,67 (95% CI: -2,04; 17,37), p=0,12.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu MM-003 zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane 5. stopnia, zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji albo zdarzenia niepożądane prowadzące do niepełnosprawności lub niezdolności do pracy.

Tab. 27 przedstawia ciężkie zdarzenia niepożądane opublikowane w pracy San Miguel 2013 zgodne z ww. definicją oraz zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia związane z leczeniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze stopnia 5. obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych deksametazonem w monoterapii w porównaniu z grupą otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (RR=0,42 (95% CI: 0,19; 0,92), p=0,03; RD=-5,00 (95% CI: -9,98; -0,02), p=0,05), podczas gdy w grupie leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano istotnie statystycznie częściej niż w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii: neutropenię stopnia 4. i 3. (odpowiednio RR=3,00 (95% CI: 1,63; 5,51), p<0,001; RD=14,67 (95% CI: 8,39; 20,94), p<0,001 oraz RR=2,96 (95% CI: 1,70; 5,15), p<0,001; RD=17,00 (95% CI: 10,31; 23,69), p<0,001), zaparcia stopnia 3. (RR=7,52 (95% CI: 0,43; 130,88), p=0,17; RD=2,33 (95% CI: 0,35; 4,32), p=0,02 – wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD) oraz leukopenię stopnia 3. (RR=5,00 (95% CI: 1,18; 21,11), p=0,03; RD=5,33 (95% CI: 1,97; 8,70), p=0,002) i gorączkę neutropeniczną stopnia 3. (RR=23,58 (95% CI: 1,44; 385,55), p=0,03; RD=7,67 (95% CI: 4,50; 10,83), p<0,01). W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych 5., 4. i 3. stopnia ciężkości, w tym trombocytopenii 4. i 3. stopnia oraz leukopenii i gorączki neutropenicznej w stopniu 4., nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tab. 27. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników San Miguel 2013, badanie MM-003: pomalidomid+deksametazon vs deksametazon. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	n _i /N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	P	NNH (95%CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Ogółem	183/300 (61,0)	80/150 (53,3)	1,14 (0,96; 1,36)	0,13	7,67 (-2,04; 17,37)	0,12	-
Neuropatia ≥ 3. stopnia	4/300 (1,3)	2/150 (1,3)	1,00 (0,19; 5,40)	1,00	0,00 (-2,25; 2,25)	1,00	-
Zdarzenia niepożądane 5. stopnia związane z leczeniem							
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	11/300 (3,7)	13/150 (8,7)	0,42 (0,19; 0,92)*	0,03	-5,00 (-9,98; -0,02)*	0,05	20 (10; 4877)
Zapalenie płuc	4/300 (1,3)	3/150 (2,0)	0,67 (0,15; 2,94)	0,59	-0,67 (-3,26; 1,92)	0,61	-
Zdarzenia niepożądane 4. stopnia związane z leczeniem							
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	19/300 (6,3)	8/150 (5,3)	1,19 (0,53; 2,65)	0,67	1,00 (-3,53; 5,53)	0,66	-
Niedokrwistość	6/300 (2,0)	7/150 (4,7)	0,43 (0,15; 1,25)	0,12	-2,67 (-6,40; 1,06)	0,16	-
Neutropenia	66/300 (22,0)	11/150 (7,3)	3,00 (1,63; 5,51)**	<0,001	14,67 (8,39; 20,94)**	<0,001	7 (5; 12)
Trombocytopenia	40/300 (13,3)	26/150 (17,3)	0,77 (0,49; 1,21)	0,26	-4,00 (-11,18; 3,18)	0,27	-
Gorączka	1/300 (0,3)	2/150 (1,3)	0,25 (0,02; 2,74)	0,26	-1,00 (-2,95; 0,95)	0,31	-
Kaszel	1/300 (0,3)	0/150 (0)	1,50 (0,06; 36,73)	0,80	0,33 (-0,88; 1,55)	0,59	-
Ból pleców	2/300 (0,7)	1/150 (0,7)	1,00 (0,09; 10,94)	1,00	0,00 (-1,59; 1,59)	1,00	-
Duszność	2/300 (0,7)	0/150 (0)	2,51 (0,12; 51,92)	0,55	0,67 (-0,71; 2,04)	0,34	-
Ból kości	1/300 (0,3)	0/150 (0)	1,50 (0,06; 36,73)	0,80	0,33 (-0,88; 1,55)	0,59	-
Astenia	1/300 (0,3)	0/150 (0)	1,50 (0,06; 36,73)	0,80	0,33 (-0,88; 1,55)	0,59	-

Punkt końcowy	n _i /N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	P	NNH (95%CI)
Zapalenie płuc	8/300 (2,7)	2/150 (1,3)	2,00 (0,43; 9,30)	0,38	1,33 (-1,25; 3,92)	0,31	-
Leukopenia	6/300 (2,0)	3/150 (2,0)	1,00 (0,25; 3,94)	1,00	0,00 (-2,74; 2,74)	1,00	-
Gorączka neutropeniczna	5/300 (1,7)	0/150 (0,0)	5,52 (0,31; 99,14)	0,25	1,67 (-0,10; 3,44)	0,06	-
Krwawienie z nosa	1/300 (0,3)	1/150 (0,7)	0,50 (0,03; 7,94)	0,62	-0,33 (-1,79; 1,12)	0,65	-
Hiperkalcemia	7/300 (2,3)	2/150 (1,3)	1,75 (0,37; 8,32)	0,48	1,00 (-1,51; 3,51)	0,43	-
Zdarzenia niepożądane 3. stopnia związane z leczeniem							
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	72/300 (24,0)	28/150 (18,7)	1,29 (0,87; 1,90)	0,21	5,33 (-2,56; 13,22)	0,18	-
Niedokrwistość	93/300 (31,0)	48/150 (32,0)	0,97 (0,73; 1,29)	0,83	-1,00 (-10,12; 8,12)	0,83	-
Neutropenia	77/300 (25,7)	13/150 (8,7)	2,96 (1,70; 5,15)**	<0,001	17,00 (10,31; 23,69)**	<0,001	6 (4; 10)
Męczliwość	16/300 (5,3)	9/150 (6,0)	0,89 (0,40; 1,96)	0,77	-0,67 (-5,24; 3,91)	0,78	-
Trombocytopenia	27/300 (9,0)	13/150 (8,7)	1,04 (0,55; 1,95)	0,91	0,33 (-5,21; 5,88)	0,91	-
Gorączka	8/300 (2,7)	5/150 (3,3)	0,80 (0,27; 2,40)	0,70	-0,67 (-4,07; 2,74)	0,70	-
Biegunka	3/300 (1,0)	2/150 (1,3)	0,75 (0,13; 4,44)	0,75	-0,33 (-2,49; 1,82)	0,76	-
Zaparcie	7/300 (2,3)	0/150 (0,0)	7,52 (0,43; 130,88)	0,17	2,33 (0,35; 4,32)**	0,02	-
Kaszel	1/300 (0,3)	1/150 (0,7)	0,50 (0,03; 7,94)	0,62	-0,33 (-1,79; 1,12)	0,65	-
Ból pleców	13/300 (4,3)	5/150 (3,3)	1,30 (0,47; 3,58)	0,61	1,00 (-2,68; 4,68)	0,59	-
Duszność	13/300 (4,3)	7/150 (4,7)	0,93 (0,38; 2,28)	0,87	-0,33 (-4,42; 3,75)	0,87	-
Ból kości	20/300 (6,7)	7/150 (4,7)	1,43 (0,62; 3,30)	0,40	2,00 (-2,40; 6,40)	0,37	-
Obrzęk obwodowy	4/300 (1,3)	3/150 (2,0)	0,67 (0,15; 2,94)	0,59	-0,67 (-3,26; 1,92)	0,61	-
Infekcje górnych dróg	5/300 (1,7)	2/150 (1,3)	1,25 (0,25; 6,37)	0,79	0,33 (-2,01; 2,67)	0,78	-

Punkt końcowy	n _i /N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	P	NNH (95%CI)
oddechowych							
Astenia	10/300 (3,3)	9/150 (6,0)	0,56 (0,23; 1,34)	0,19	-2,67 (-6,98; 1,64)	0,22	-
Kurcze mięśni	1/300 (0,3)	1/150 (0,7)	0,50 (0,03; 7,94)	0,62	-0,33 (-1,79; 1,12)	0,65	-
Zapalenie płuc	30/300 (10,0)	10/150 (6,7)	1,50 (0,75; 2,99)	0,25	3,33 (-1,91; 8,57)	0,21	-
Mdłości	2/300 (0,7)	2/150 (1,3)	0,50 (0,07; 3,51)	0,49	-0,67 (-2,72; 1,39)	0,52	-
Leukopenia	20/300 (6,7)	2/150 (1,3)	5,00 (1,18; 21,11)**	0,03	5,33 (1,97; 8,70)**	0,002	19 (11; 51)
Zawroty głowy	4/300 (1,3)	2/150 (1,3)	1,00 (0,19; 5,40)	1,00	0,00 (-2,25; 2,25)	1,00	-
Zmniejszenie apetytu	2/300 (0,7)	2/150 (1,3)	0,50 (0,07; 3,51)	0,49	-0,67 (-2,72; 1,39)	0,52	-
Bezsenna	3/300 (1,0)	5/150 (3,3)	0,30 (0,07; 1,24)	0,10	-2,33 (-5,42; 0,75)	0,14	-
Zapalenie oskrzeli	3/300 (1,0)	0/150 (0)	3,51 (0,18; 67,55)	0,41	1,00 (-0,52; 2,52)	0,20	-
Gorączka neutropeniczna	23/300 (7,7)	0/150 (0)	23,58 (1,44; 385,55)**	0,03	7,67 (4,50; 10,83)**	<0,01	13 (9; 22)
Krwawienie z nosa	2/300 (0,7)	2/150 (1,3)	0,50 (0,07; 3,51)	0,49	-0,67 (-2,72; 1,39)	0,52	-
Hiperkalcemia	6/300 (2,0)	6/150 (4,0)	0,50 (0,16; 1,52)	0,22	-2,00 (-5,51; 1,51)	0,26	-
Oslabienie mięśni	3/300 (1,0)	5/150 (3,3)	0,30 (0,07; 1,24)	0,10	-2,33 (-5,42; 0,75)	0,14	-

* wynik na korzyść pomalidomidu; ** wynik na korzyść deksametazonu.

6.1.2.1 Przedłużona obserwacja

Ocena wykonana po 15-miesięcznej obserwacji była zgodna z prezentowaną w publikacji pierwotnej (San Miguel 2013) i wykazała, że w grupie chorych leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano istotnie statystycznie częściej niż w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii: neutropenię stopnia 3-4 (RR=2,81 (95%CI: 1,94; 4,06), $p<0,00001$; RD=0,31 (95%CI: 0,23; 0,40), $p<0,00001$), gorączkę neutropeniczną stopnia 3-4 (RR=28,59 (95%CI: 1,76; 465,17), $p=0,02$; RD=0,09 (95%CI: 0,06; 0,13) $p<0,00001$), leukopenię stopnia 3-4 (RR=2,70 (95%CI: 1,06; 6,87), $p=0,04$; RD=0,06 (95%CI: 0,01; 0,10), $p=0,01$) oraz zapalenie płuc stopnia 3-4 (RR=1,75 (95%CI: 0,95; 3,22), $p=0,07$; RD=0,06 (95%CI: 0,001; 0,12), $p=0,04$ – wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD).

W przypadku pozostałych raportowanych dla 15-miesięcznej obserwacji zdarzeń niepożądanych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tab. 28. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników publikacji Dimopoulos 2015, badanie MM-003: pomalidomid+ deksametazon vs deksametazon. Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia.

Punkt końcowy	n _i /N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	P	NNH (95%CI)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia							
Neutropenia	146/300 (49)	26/150 (17)	2,81 (1,94; 4,06)	<0,00001	0,31 (0,23; 0,40)	<0,00001	3 (2; 4)
Gorączka neutropeniczna	28/300 (9)	0/150 (0)	28,59 (1,76; 465,17)	0,02	0,09 (0,06; 0,13)	<0,00001	10 (7; 16)
Anemia	98/300 (33)	58/150 (39)	0,84 (0,65; 1,09)	0,20	-0,06 (-0,15; 0,03)	0,21	-
Trombocytopenia	67/300 (22)	39/150 (26)	0,86 (0,61; 1,21)	0,38	-0,04 (-0,12; 0,05)	0,40	-
Leukopenia	27/300 (9)	5/150 (3)	2,70 (1,06; 6,87)	0,04	0,06 (0,01; 0,10)	0,01	17 (10; 74)
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia							
Infekcje	98/300 (33)	37/150 (24)	1,32 (0,96; 1,83)	0,09	0,08 (-0,01; 0,17)	0,07	-
- Zapalenie płuc	42/300 (14)	12/150 (8)	1,75 (0,95; 3,22)	0,07	0,06 (0,001; 0,12)	0,04	16 (8; 684)
Ból kości	22/300 (7)	7/150 (5)	1,57 (0,69; 3,60)	0,28	0,03 (-0,02; 0,07)	0,24	-
Zmęczenie	16/300 (5)	9/150 (6)	0,89 (0,40; 1,96)	0,77	-0,01 (-0,05; 0,04)	0,78	-
Astenia	11/300 (4)	10/150 (7)	0,55 (0,24; 1,27)	0,16	-0,03 (-0,08; 0,02)	0,19	-
Nietolerancja glukozy	12/300 (4)	11/150 (7)	0,55 (0,25; 1,21)	0,13	-0,03 (-0,08; 0,01)	0,17	-

6.1.3 Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Raportowana trakcie 10-miesięcznej obserwacji w badaniu MM-003 liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i będących przyczyną przerwania leczenia była porównywalna pomiędzy grupą otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii: odpowiednio 11 (3,7%) vs 9 (6,0%), RR=0,61 (95% CI: 0,26; 1,44; p=0,26), RD=-2,33 (95% CI: -6,69; 2,02; p=0,29) – patrz Tab. 29.

Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników San Miguel 2013, badanie MM-003: pomalidomid+ deksametazon vs deksametazon. Działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania badania.

Punkt końcowy	n _i /N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p	NNH (95%CI)
Działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania badania	11/300 (3,7)	9/150 (6,0)	0,61 (0,26; 1,44)	0,26	-2,33 (-6,69; 2,02)	0,30	-

6.1.3.1 Przedłużona obserwacja

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia raportowane w trakcie 15-miesięcznej obserwacji występowały z porównywalną częstością w grupach chorych otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i chorych otrzymujących deksametazon w monoterapii (RR=0,87 (95%CI: 0,49; 1,57), p=0,65; RD=-0,01 (95%CI: -0,07; 0,05), p=0,66).

Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników Dimopoulos 2015, badanie MM-003: pomalidomid+ deksametazon vs deksametazon. Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania.

Punkt końcowy	n _i /N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p	NNH (95%CI)
Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania	28/300 (9)	16/150 (11)	0,87 (0,49; 1,57)	0,65	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,66	-

6.1.4 Pozostałe zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem

Tab. 31 przedstawia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zaobserwowane w trakcie badania MM-003 u >10% chorych, bez uwzględnienia stopnia ciężkości oraz

odsetek zdarzeń związanych z koniecznością przetoczenia preparatów krwi, podania GCSF oraz neuropatii obwodowej.

Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem było związane z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak: konieczność podania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów, GCSF (RR=3,42 (95% CI: 2,20; 5,31; p<0,001), RD=30,67 (95% CI: 22,94; 38,40; p<0,001)), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RR=1,28 (95% CI: 1,08; 1,52; p=0,004), RD=15,00 (95% CI: 5,42; 24,58; p=0,002)), neutropenia (RR=2,45 (95% CI: 1,76; 3,42; p<0,001), RD=30,00 (95% CI: 21,40; 38,60; p<0,001)), kaszel (RR=2,03 (95% CI: 1,20; 3,45; p=0,01), RD=10,33 (95% CI: 3,72; 16,95; p=0,002)), infekcje górnych dróg oddechowych (RR=2,00 (95% CI: 1,10; 3,65; p=0,02), RD=8,00 (95% CI: 2,00; 14,00; p=0,01)), kurcze mięśni (RR=2,14 (95% CI: 1,14; 4,00; p=0,02), RD=8,33 (95% CI: 2,47; 14,19; p=0,01)), leukopenia (RR=2,38 (95% CI: 1,14; 4,96; p=0,02), RD=7,33 (95% CI: 2,13; 12,54; p=0,01)), gorączka neutropeniczna (RR=14,50 (95% CI: 1,99; 105,42; p=0,01), RD=9,00 (95% CI: 5,41; 12,59; p<0,001)).

Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem było związane z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak: bezsenność (RR=0,52 (95% CI: 0,33; 0,82; p=0,01), RD=-9,67 (95% CI: -16,94; -2,40; p=0,01)) oraz osłabienie mięśni (RR=0,29 (95% CI: 0,14; 0,59; p<0,001), RD=-9,00 (95% CI: -14,73; -3,27; p=0,002)).

Ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych, w tym trombocytopenii, było porównywalne pomiędzy grupą otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem a grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii.

Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników San Miguel 2013, badanie MM-003: pomalidomid+ deksametazon vs deksametazon. Pozostałe zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	n ₁ /N ₁ (%)	n ₂ /N ₂ (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p	NNH (95%CI)
Pozostałe zdarzenia niepożądane							
GCSF	130/300 (43,3)	19/150 (12,7)	3,42 (2,20; 5,31)*	<0,001	30,67 (22,94; 38,40)*	<0,001	3 (3; 4)
Transfuzja krwinek czerwonych	148/300 (49,3)	79/150 (52,7)	0,94 (0,77; 1,13)	0,50	-3,33 (-13,12; 6,46)	0,50	-
Transfuzja płytek krwi	61/300 (20,3)	32/150 (21,3)	0,95 (0,65; 1,39)	0,80	-1,00 (-8,98; 6,98)	0,81	-
Neuropatia obwodowa	46/300 (15,3)	16/150 (10,7)	1,44 (0,84; 2,45)	0,18	4,67 (-1,74; 11,07)	0,15	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, bez względu na stopień ciężkości							
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	203/300 (67,7)	79/150 (52,7)	1,28 (1,08; 1,52)*	0,004	15,00 (5,42; 24,58)*	0,002	7 (4; 18)
Niedokrwistość	157/300 (52,3)	76/150 (50,7)	1,03 (0,85; 1,25)	0,74	1,67 (-8,13; 11,46)	0,74	-
Neutropenia	152/300 (50,7)	31/150 (20,7)	2,45 (1,76; 3,42)*	<0,01	30,00 (21,40; 38,60)*	<0,001	3 (3; 5)
Męczliwość	103/300 (34,3)	41/150 (27,3)	1,26 (0,93; 1,70)	0,14	7,00 (-1,93; 15,93)	0,12	-
Trombocytopenia	90/300 (30,0)	44/150 (29,3)	1,02 (0,76; 1,38)	0,88	0,67 (-8,28; 9,61)	0,88	-
Gorączka	80/300 (26,7)	34/150 (22,7)	1,18 (0,83; 1,67)	0,36	4,00 (-4,36; 12,36)	0,35	-
Biegunka	66/300 (22,0)	28/150 (18,7)	1,18 (0,79; 1,75)	0,42	3,33 (-4,47; 11,13)	0,40	-
Zaparcie	65/300 (21,7)	22/150 (14,7)	1,48 (0,95; 2,30)	0,08	7,00 (-0,33; 14,33)	0,06	-
Kaszel	61/300 (20,3)	15/150 (10,0)	2,03 (1,20; 3,45)*	0,01	10,33 (3,72; 16,95)*	0,002	10 (6; 27)
Ból pleców	59/300 (19,7)	24/150 (16,0)	1,23 (0,80; 1,89)	0,35	3,67 (-3,73; 11,06)	0,33	-

Punkt końcowy	n ₁ /N ₁ (%)	n ₂ /N ₂ (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p	NNH (95%CI)
Duszność	59/300 (19,7)	21/150 (14,0)	1,40 (0,89; 2,22)	0,15	5,67 (-1,48; 12,81)	0,12	-
Ból kości	52/300 (17,3)	19/150 (12,7)	1,37 (0,84; 2,23)	0,21	4,67 (-2,17; 11,50)	0,18	-
Obrzęk obwodowy	52/300 (17,3)	17/150 (11,3)	1,53 (0,92; 2,55)	0,10	6,00 (-0,64; 12,64)	0,08	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	48/300 (16,0)	12/150 (8,0)	2,00 (1,10; 3,65)*	0,02	8,00 (2,00; 14,00)*	0,01	13 (7; 50)
Astenia	48/300 (16,0)	26/150 (17,3)	0,92 (0,60; 1,43)	0,72	-1,33 (-8,68; 6,01)	0,72	-
Kurcze mięśni	47/300 (15,7)	11/150 (7,3)	2,14 (1,14; 4,00)*	0,02	8,33 (2,47; 14,19)*	0,01	12 (7; 40)
Zapalenie płuc	46/300 (15,3)	16/150 (10,7)	1,44 (0,84; 2,45)	0,18	4,67 (-1,74; 11,07)	0,15	-
Mdłota	45/300 (15,0)	16/150 (10,7)	1,41 (0,82; 2,40)	0,21	4,33 (-2,05; 10,72)	0,18	-
Leukopenia	38/300 (12,7)	8/150 (5,3)	2,38 (1,14; 4,96)*	0,02	7,33 (2,13; 12,54)*	0,01	14 (8; 47)
Zawroty głowy	37/300 (12,3)	12/150 (8,0)	1,54 (0,83; 2,87)	0,17	4,33 (-1,38; 10,05)	0,14	-
Zmniejszenie apetytu	36/300 (12,0)	12/150 (8,0)	1,50 (0,80; 2,80)	0,20	4,00 (-1,69; 9,69)	0,17	-
Bezsenność	31/300 (10,3)	30/150 (20,0)	0,52 (0,33; 0,82)**	0,01	-9,67 (-16,94; -2,40)**	0,01	10 (6; 42)
Zapalenie oskrzeli	30/300 (10,0)	8/150 (5,3)	1,88 (0,88; 3,99)	0,10	4,67 (-0,28; 9,61)	0,06	-
Gorączka neutropeniczna	29/300 (9,7)	1/150 (0,7)	14,50 (1,99; 105,42)*	0,01	9,00 (5,41; 12,59)*	<0,001	11 (8; 18)
Krwawienie z nosa	28/300 (9,3)	15/150 (10,0)	0,93 (0,51; 1,69)	0,82	-0,67 (-6,49; 5,15)	0,82	-
Hiperkalcemia	21/300 (7,0)	16/150 (10,7)	0,66 (0,35; 1,22)	0,18	-3,67 (-9,39; 2,06)	0,21	-
Oslabienie mięśni	11/300 (3,7)	19/150 (12,7)	0,29 (0,14; 0,59)**	<0,001	-9,00 (-14,73; -3,27)**	0,002	11 (7; 31)

* wynik na korzyść deksametazonu w monoterapii; ** wynik na korzyść pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

6.2 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa pomalidomidu

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu, jako 3. lub dalszej linii leczenia szpiczaka mnogiego, przeprowadzono na podstawie badań klinicznych bez odpowiedniej grupy kontrolnej zgodnej z kryteriami niniejszego opracowania, które zostały zidentyfikowane w trakcie przeszukiwania bibliograficznych baz danych (por. rozdz. 3.2, 3.3 i 4.1.1.2).

W celu szerszej oceny bezpieczeństwa pomalidomidu, do przeglądu włączono badania kliniczne I/II fazy oraz badanie fazy III bez grupy kontrolnej (Dimopoulos 2016), w których chorzy z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim otrzymywali pomalidomid, jako trzecią albo dalszą linię leczenia. Wyjątek stanowiło badanie Leleu 2015 (patrz rozdz. 6.2.7), do którego włączono chorych leczonych ≥ 1 wcześniejszym schematem leczenia. Z uwagi na fakt, iż w badaniu tym 92% chorych było wcześniej leczonych ≥ 2 schematami leczenia, badanie uwzględniono w dodatkowej analizie bezpieczeństwa pomalidomidu.

Szczegółową charakterystykę badań uwzględnionych w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono w aneksie 12.5.

6.2.1 Leleu 2013

Badanie Leleu 2013²⁷ było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem. Badanie objęło chorych ze szpiczakiem mnogim, wcześniej leczonych lenalidomidem i bortezomibem, u których co najmniej jeden z tych leków był nieskuteczny. Chorych spełniających kryteria włączenia randomizowano do dwóch grup, tj. do grupy otrzymujących pomalidomid w dawce 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu oraz do grupy chorych otrzymujących pomalidomid w dawce 4 mg/d przez wszystkie dni 28-dniowego cyklu. Wszyscy chorzy otrzymywali deksametazon w dawce 40 mg/d każdego pierwszego dnia tygodnia.

Porównanie bezpieczeństwa pomiędzy dwoma schematami terapii było drugorzędowym punktem końcowym badania.

Mediana czasu obserwacji wyniosła 22,8 miesiąca łącznie dla obu grup, natomiast mediana liczby cykli w grupie chorych otrzymujących pomalidomid w dniach 1-21 wyniosła 8.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki uzyskane w grupie otrzymujących pomalidomid w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu – patrz Tab. 32. Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano zaburzenia krwi i limfy (74,4% chorych) w tym neutropenię (65,1% chorych), niedokrwistość (37,2% chorych) i trombocytopenię (27,9% chorych) oraz poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (32,6% chorych).

Tab. 32. Po szerzona analiza bezpieczeństwa – pomalidomid + deksametazon – badanie L eleu 2013.

Punkt końcowy	N	n (%)
Zgon	43	25 (58,1)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	43	43 (100)
Poważne zdarzenia niepożądane	43	32 (74,4)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	43	14 (32,6)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i prowadzące do przerwania badania	43	0 (0)
Zdarzenia niepożądane 3./4. stopnia:	43	40 (93,0)
• Zaburzenia krwi i limfy	43	32 (74,4)
• Niedokrwistość	43	16 (37,2)
• Neutropenia	43	28 (65,1)
• Trombocytopenia	43	12 (27,9)
• Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	43	10 (23,3)
• Astenia	43	6 (14,0)
• Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	43	8 (18,6)
• Zapalenie płuc	43	3 (7,0)
• Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	43	9 (20,9)
• Ból kości	43	6 (14,0)
• Zaburzenia nerek i układu moczowego	43	7 (16,3)
• Niewydolność nerek	43	7 (16,3)
• Zaburzenia oddychania	43	8 (18,6)
• Dusznosc	43	5 (11,6)

6.2.2 Richardson 2014

Badanie Richardson 2014²⁸ (MM02) było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym 1./2. fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w monoterapii ze skutecznością i bezpieczeństwem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

Pomalidomid podawano w dawce 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu. Deksametazon podawano w dawce 40 mg raz w tygodniu. Badanie objęło populację chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej lenalidomid i bortezomib.

Do badania włączono 221 chorych, w tym 113 do grupy otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 108 do grupy otrzymujących pomalidomid w monoterapii. Analiza bezpieczeństwa objęła wszystkich randomizowanych pacjentów,

którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=119). Mediana czasu leczenia wyniosła 5 miesięcy, mediana liczby cykli wyniosła 5 (zakres 1-38).

Tab. 33 przedstawia zdarzenia niepożądane zaobserwowane w badaniu Richardson 2014 (z uwzględnieniem erraty do badania). Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano neutropenię (41% chorych z grupy otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 48% chorych z grupy otrzymujących pomalidomid w monoterapii) oraz zapalenie płuc ≥ 3 . stopnia (22% chorych z grupy otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 15% chorych z grupy otrzymujących pomalidomid w monoterapii).

Tab. 33. Poszerzona analiza bezpieczeństwa – pomalidomid + deksametazon vs pomalidomid – badanie Richardson 2014.

Zdarzenie niepożądane	Pomalidomid + deksametazon		Pomalidomid	
	N	n (%)	N	n (%)
Zgon	112	10 (8,9)	107	9 (8,4)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane 3./4. stopnia zaobserwowane u $\geq 5\%$ chorych				
Neutropenia	112	46 (41,1)	107	51 (47,7)
Niedokrwistość	112	25 (22,3)	107	26 (24,3)
Trombocytopenia	112	21 (18,8)	107	24 (22,4)
Leukopenia	112	11 (9,8)	107	7 (6,5)
Limfopenia	112	8 (7,1)	107	2 (1,9)
Gorączka neutropeniczna	112	3 (2,7)	107	5 (4,7)
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3./4. stopnia zaobserwowane u $\geq 5\%$ chorych				
Zapalenie płuc	112	25 (22,3)	107	16 (15,0)
Męczliwość	112	16 (14,3)	107	12 (11,2)
Duszność	112	15 (13,4)	107	9 (8,4)
Ból pleców	112	11 (9,8)	107	15 (14,0)
Infekcje układu moczowego	112	10 (8,9)	107	2 (1,9)
Sepsa	112	6 (5,4)	107	6 (5,6)
Odwodnienie	112	6 (5,4)	107	5 (4,7)
Ostra niewydolność nerek	112	6 (5,4)	107	9 (8,4)
Osłabienie mięśni	112	4 (3,6)	107	6 (5,6)
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi	112	3 (2,7)	107	6 (5,6)
Splątanie	112	3 (2,7)	107	7 (6,5)
Hiperkalcemia	112	1 (0,9)	107	11 (10,3)

Zdarzenie niepożądane	Pomalidomid + deksametazon		Pomalidomid	
	N	n (%)	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki u $\geq 5\%$ chorych				
Trombocytopenia	112	6 (5,4)	107	10 (9,3)
Neutropenia	112	4 (3,6)	107	7 (6,5)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerw w leczeniu u $\geq 5\%$ chorych				
Neutropenia	112	10 (8,9)	107	15 (14,0)
Trombocytopenia	112	6 (5,4)	107	12 (11,2)
Zapalenie płuc	112	20 (17,9)	107	13 (12,1)
Infekcje górnych dróg oddechowych	112	6 (5,4)	107	10 (9,3)
Męczliwość	112	9 (8,0)	107	4 (3,7)
Gorączka	112	9 (8,0)	107	2 (1,9)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia				
Ogółem	112	2 (1,8)	107	5 (4,7)
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi	112	1 (0,9)	107	1 (0,9)
Ostra niewydolność nerek	112	1 (0,9)	107	2 (1,9)
Leczenie w spomagające stosowane w czasie badania				
G-CSF	112	52 (46,4)	107	62 (57,9)
Epoetyna alfa	112	20 (17,9)	107	25 (23,4)
Darbepoetyna alfa	112	13 (11,6)	107	28 (26,2)
Przetoczenie krwinek czerwonych	112	50 (44,6)	107	52 (48,6)
Przetoczenie płytek krwi	112	16 (14,3)	107	21 (19,6)

6.2.3 Sehgal 2015

Badanie Sehgal 2015²⁹ było randomizowanym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

Do badania włączono chorych w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym szpiczakiem mnogim pomimo stosowania ≥ 2 wcześniejszych schematów leczenia, w tym terapii lenalidomidem.

Do badania włączono 39 chorych, którzy byli randomizowani do dwóch grup, tj. do grupy chorych otrzymujących pomalidomid w dawce 2 mg/d przez wszystkie dni 28-dniowego cyklu (kohorta 1; n=19) oraz do grupy otrzymujących pomalidomid w dawce 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu (kohorta 2; n=20). Wszyscy chorzy otrzymywali deksametazon w dawce 40 mg/d każdego pierwszego dnia tygodnia od

drugiego cyklu (deksametazon w dawce 20 mg u chorych >70 lat). Wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej lenalidomid i bortezomib i byli oporni na leczenie lenalidomidem.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,8 miesiąca i była zbliżona w obu grupach (4,2 vs 5,1 miesiąca). Mediana liczby cykli wynosiła 4 i 5 miesięcy odpowiednio w kohorcie 1 i 2.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki uzyskane w grupie otrzymujących pomalidomid w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu (kohorta 2).

Mediana wieku chorych w kohorcie 2 wynosiła 61 lat, a mężczyźni stanowili 60%.

Zgon w trakcie trwania badania wystąpił u 11 chorych w kohorcie 2. Nie obserwowano zgonów związanych z toksycznością spowodowaną leczeniem.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 5,3 miesiąca, natomiast mediana przeżycia całkowitego – 17,7 miesiąca.

Tab. 34. Zdarzenia niepożądane – badanie Sehgal 2015.

ZN, n (%)	Kohorta 2 (n=20)
Ciężkie ZN	11 (55)
Ciężkie ZN związane z leczeniem	8 (40)
ZN stopnia 3-4	18 (90)
ZN stopnia 3-4 związane z leczeniem	18 (90)
Poszczególne ZN stopnia 3-4 związane z leczeniem	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	10 (50)
- Anemia	2 (10)
- Neutropenia	9 (45)
- Trombocytopenia	1 (5)
- Gorączka neutropeniczna	1 (5)
Zaburzenia ogólne	3 (15)
- Zmęczenie	2 (10)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 (15)
- Zapalenie płuc	2 (10)
Zaburzenia układu oddechowego	3 (15)
- Dusznosc	2 (10)
Zaburzenia układu nerwowego	1 (5)
- Omdlenie	1 (5)

6.2.4 Baz 2016

Badanie Baz 2016³⁰ było randomizowanym wieloośrodkowym badaniem klinicznym. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oraz dodania cyklofosfamidu do terapii pomalidomidem i deksametazonem. Badanie przeprowadzono w 3 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych.

Do badania włączono chorych z nawrotową i oporną postacią szpiczaka mnogiego, którzy stosowali ≥ 2 wcześniejsze linie leczenia i byli oporni na leczenie lenalidomidem (progresja choroby podczas leczenia lub w ciągu 60 dni po zakończeniu terapii).

W badaniu analizowano łącznie 90 chorych, spośród których 10 zostało wykluczonych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, 10 zostało włączonych do fazy 1 (grupa A) i otrzymywało pomalidomid 4 mg/d w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu oraz cyklofosfamid (300-500 mg/d) w dniach 1, 8, 15 i deksametazon 40 mg/d w dniach 1-4 i 15-18 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle, a następnie 40 mg/d w dniach 1, 8, 15 i 22.

Pozostali chorzy w ramach fazy 2 badania byli randomizowani do grup:

- grupa B (n=36): pomalidomid 4 mg/d w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu i deksametazon 40 mg/d raz w tygodniu;
- grupa C (n=34): pomalidomid 4 mg/d w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu i deksametazon 40 mg/d raz w tygodniu oraz cyklofosfamid 400 mg/d w dniach 1, 8, 15 każdego 28-dniowego cyklu.

W przypadku progresji choroby chorzy z grupy B mogli przejść do grupy D, w której cyklofosfamid 400 mg/d w dniach 1, 8, 15 został dodawany do tolerowanej dawki pomalidomidu i deksametazonu.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki uzyskane w grupie otrzymujących pomalidomid w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu i deksametazon 40 mg/d raz w tygodniu (grupa B).

Do grupy B włączono 36 chorych, których mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres: 50-78), natomiast mężczyźni stanowili 64%. Oporność na leczenie bortezomibem obserwowano u 78% chorych.

Chorych obserwowano do czerwca 2015 roku (brak informacji o medianie czasu obserwacji chorych w publikacji).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 4,4 miesiąca (95%CI: 2,3; 5,7), natomiast mediana przeżycia całkowitego 16,8 miesiąca (95%CI: 9,3; nie osiągnięto). Zgon wystąpił u 21 chorych z grupy B.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 35 chorych z grupy B (1 chory nie otrzymał leku).

W poniższych tabelach przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane w grupie B w badaniu.

Tab. 35. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 mające co najmniej możliwy związek z zastosowaniem leczenia (występujące u >5% chorych w fazie 2 badania) – badanie Baz 2016, grupa B.

ZN	Grupa B (n=35), n (%)
Anemia	4 (11,4)
Gorączka neutropeniczna	4 (11,4)
Zmęczenie	3 (8,6)
Objawy grypopodobne	-
Infekcje płuc	4 (11,4)
Posocznica	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	-
Limfopenia	4 (11,4)
Neutropenia	11 (31,4)
Trombocytopenia	2 (5,7)
Leukopenia	5 (14,3)
Hiperglikemia	-
Hiponatremia	-
Hipofosfatemia	-
Niedotlenienie	-
Splątanie	-
Zapalenie płuc	-
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	-

Tab. 36. Zdarzenia niepożądane łącznie (wszystkie stopnie, niezależnie od związku z leczeniem, występujące u >15% chorych w fazie 2 badania) – badanie Baz 2016, grupa B.

ZN	Stopień	Grupa B (n=35), n (%)
Anemia	1/2	12 (34,3)
Zaparcia	1/2	8 (22,9)
Biegunka	1/2	6 (17,1)
Nudności	1/2	6 (17,1)
Obrzęk	1/2	4 (11,4)
Zmęczenie	1/2	9 (25,7)
Gorączka	1/2	6 (17,1)
Ból	1/2	2 (5,7)
Trombocytopenia	1/2	8 (22,9)
Ogólne osłabienie mięśni	1/2	7 (20)
Neuropatia czuciowa	1/2	6 (17,1)

ZN	Stopień	Grupa B (n=35), n (%)
Drżenie	1/2	7 (20)
Duszność	1/2	5 (14,3)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1/2	2 (5,7)
Anemia	3/4/5	4 (11,4)
Infekcje płuc	3/4/5	6 (17,1)
Neutropenia	3/4/5	11 (31,4)
Małopłytkowość	3/4/5	2 (5,7)
Hiperlikemia	3/4/5	1 (2,9)

6.2.5 Richardson 2013

Badanie Richardson 2013³¹ było badaniem klinicznym 1. fazy, którego celem było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki pomalidomidu w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej lenalidomidem i bortezomibem, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej jednym z tych leków. Do badania włączono 38 chorych, których podzielono na 4 grupy, tj. otrzymujących pomalidomid w dawce 2 mg/d, 3 mg/d, 4 mg/d i 5 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu. Leczenie deksametazonem w dawce 40 mg na tydzień mogli rozpocząć chorzy, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie obserwacji, lub którzy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi na leczenie po 4 cyklach terapii pomalidomidem.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki uzyskane w grupie otrzymujących pomalidomid w dawce 4 mg/d – patrz Tab. 37. Mediana liczby pełnych cykli leczenia w grupie otrzymujących pomalidomid w dawce 4 mg/d wyniosła 5,5 (zakres 1-30).

W trakcie obserwacji u wszystkich chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane wymagające leczenia. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym ≥ 3 . stopnia była neutropenia (50% chorych).

Tab. 37. Poszerzona analiza bezpieczeństwa – pomalidomid + deksametazon – badanie Richardson 2013.

Zdarzenia niepożądane	N	n (%)
Zgon	14	2 (14,3)
ZN wymagające leczenia	14	14 (100)
Podanie G-CSF*	14	5 (35,7)
ZN prowadzące do zmniejszenia dawki	14	2 (14,3)
Zdarzenia niepożądane 3./4. stopnia		

Zdarzenia niepożądane	N	n (%)
• Neutropenia	14	7 (50,0)
• Niedokrwistość	14	2 (14,3)
• Trombocytopenia	14	1 (7,1)
• Zapalenie płuc	14	2 (14,3)
• Męczliwość	14	2 (14,3)
• Osłabienie mięśni	14	2 (14,3)
• Niewydolność nerek	14	1 (7,1)
• Zakrzepica żył głębokich	14	1 (7,1)

*Chorzy mogli otrzymać G-CSF dopiero od 2. cyklu terapii.

6.2.6 Dimopoulos 2016

Badanie Dimopoulos 2016³² (MM-010) było otwartym badaniem obserwacyjnym. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem. Badanie przeprowadzono w 91 ośrodkach w 19 krajach Europy.

Do badania włączono chorych z nawrotową i oporną postacią szpiczaka mnogiego w wieku co najmniej 18 lat, opornych na ostatnio stosowane leczenie. Chorzy otrzymywali wcześniej ≥ 2 schematy leczenia, w tym ≥ 2 cykle lenalidomidu i bortezomibu (w monoterapii lub w skojarzeniu) oraz odpowiednią wcześniejszą terapię alkilującą (≥ 4 cykle lub progresja choroby po ≥ 2 cyklach lub terapia alkilująca przy przeszczepie komórek macierzystych). Chorzy byli nieskutecznie leczeni lenalidomidem i bortezomibem (progresja choroby w ciągu 60 dni leczenia [oporność na leczenie], progresja choroby ≤ 6 miesięcy po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na leczenie [nawrót choroby] lub nietolerancja bortezomibu).

Do badania włączono 682 chorych, których średni wiek wynosił 66 lat (zakres: 37-88). Mężczyźni stanowili 55,9% badanej grupy.

Chorzy otrzymywali pomalidomid w dawce 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu oraz deksametazon 40 mg (wiek ≤ 75 lat) lub 20 mg (wiek >75 lat) w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu.

Mediana czasu obserwacji chorych wynosiła 16,8 miesiąca, natomiast mediana stosowania leczenia – 4,9 miesiąca.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 4,6 miesiąca (95%CI: 3,9; 4,9), natomiast mediana przeżycia całkowitego 11,9 miesiąca (95%CI: 10,6; 13,4).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi powodującymi przerwanie leczenia były: neutropenia (5,9%), trombocytopenia (4,3%), zmęczenie (2,5%), zapalenie płuc (2,4%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi powodującymi

zmianę dawkowania były: neutropenia (22,6%), trombocytopenia (11,1%) i zapalenie płuc (10,2%).

Bezpieczeństwo w badaniu oceniano w populacji 676 chorych (pozostałych 6 chorych nie otrzymało leczenia).

W poniższej tabeli przedstawiono najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane (występujące u >10% chorych).

Tab. 38. Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane (występujące u >10% chorych, N=676) – badanie Dimopoulos 2016.

ZN, n (%)	Łącznie	Stopnia 3*	Stopnia 4*	Stopnia 5*
Neutropenia	383 (56,7)	200 (29,6)	136 (20,1)	0 (0,0)
Anemia	326 (48,2)	215 (31,8)	8 (1,2)	0 (0,0)
Trombocytopenia	234 (34,6)	82 (12,1)	81 (12,0)	0 (0,0)
Zmęczenie	194 (28,7)	38 (5,6)	2 (0,3)	0 (0,0)
Gorączka	194 (28,7)	19 (2,8)	1 (0,1)	0 (0,0)
Zaparcia	155 (22,9)	5 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Astenia	153 (22,6)	20 (3,0)	3 (0,4)	0 (0,0)
Kaszel	133 (19,7)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Biegunka	113 (16,7)	6 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Duszność	113 (16,7)	18 (2,7)	2 (0,3)	1 (0,1)
Zapalenie płuc	111 (16,4)	64 (9,5)	10 (1,5)	13 (1,9)
Obrzęk obwodowy	106 (15,7)	8 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ból pleców	98 (14,5)	15 (2,2)	1 (0,1)	1 (0,1)
Leukopenia	93 (13,8)	37 (5,5)	17 (2,5)	0 (0,0)
Skurcze mięśni	92 (13,6)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nudności	92 (13,6)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuropatia czuciowa	73 (10,8)	4 (0,6)	1 (0,1)	0 (0,0)
Zmniejszony apetyt	69 (10,2)	5 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bezsenna	69 (10,2)	5 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)

* chorzy, u których wystąpiły zdarzenia różnych stopni zostali policzeni raz, dla zdarzenia o najwyższym stopniu;

** u jednego chorego obserwowano zdarzenie o nieznanym stopniu.

Najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: neutropenia (49,7%), anemia (33,0%) i trombocytopenia (24,1%). Gorączkę neutropeniczną raportowano u 5,3% chorych.

Najczęściej raportowanymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: zapalenie płuc (10,9%) i zmęczenie (5,9%).

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe stopnia 3-4 wystąpiły u 1,6% chorych (niezależnie od stopnia: 3,1% chorych). Neuropatia obwodowa stopnia 3-4 także wystąpiła u 1,6% (niezależnie od stopnia: 17,9% chorych).

Poważne zdarzenia niepożądane obserwowano u 425 chorych (62,9%).

Zgodnie z wnioskami autorów badania terapia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem była dobrze tolerowana.

6.2.7 Leleu 2015

Badanie Leleu 2015³³ było otwartym badaniem obserwacyjnym. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim z nieprawidłowościami cytogenetycznymi del(17p) i/lub t(4;14).

Do badania włączono chorych z nawrotową i oporną postacią szpiczaka mnogiego, pomimo stosowania ≥ 1 wcześniejszego schematu leczenia, którzy przyjęli ≥ 2 cykle lenalidomidu.

W badaniu analizowano 63 chorych, których mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 31-83), zaś stosunek mężczyzn do kobiet wynosił 1,5. Do analizy włączono 50 chorych.

Mediana linii leczenia stosowanych przed włączeniem do badania wynosiła 3 (zakres: 1-10). 92% chorych było wcześniej leczonych ≥ 2 schematami leczenia, w tym 100% chorych stosowało lenalidomid i 96% - bortezomib. 86% chorych było opornych na leczenie lenalidomidem, zaś 56% - na leczenie bortezomibem.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 10 miesięcy, natomiast mediana liczby cykli stosowanego leczenia - 4 (zakres: 1-17).

Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 2,96 miesiąca (95%CI: 2,7; 5,0), natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji choroby - 2,8 miesiąca (95%CI: 2; 4).

Zgon wystąpił u 26 (52%) chorych. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 12 miesięcy (95%CI: 5; 15).

Zdarzenia niepożądane obserwowano u 49 chorych (98%), w tym u 44 chorych (88%) zdarzenia zostały uznane za mające związek z zastosowanym leczeniem.

Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 raportowano u 45 chorych (90%), natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane - u 32 chorych (64%).

Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 10 chorych (20%; głównie z powodu wstrząsu septycznego), w tym u wszystkich był związany z progresją choroby, a więc uznano, że był raczej spowodowany chorobą niż zastosowanym leczeniem.

12 chorych (24%) przerwało leczenie z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast 1 chory przerwał leczenie z powodu wysypki.

W badaniu nie obserwowano przypadków pogorszenia neuropatii ani pojawienia się nowego nowotworu. Raportowano tylko 1 przypadek zatoru płucnego.

W poniższych tabelach zestawiono zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu.

Tab. 39. Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (występujące u >5% chorych, N=50) – badanie Leleu 2015.

ZN	n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	36 (72)
Anemia	15 (30)
Neutropenia	31 (62)
Gorączka neutropeniczna	4 (8)
Trombocytopenia	8 (16)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	21 (42)
Astenia	7 (14)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	6 (12)
Skurcze	6 (12)
Zaburzenia układu pokarmowego	12 (24)
Zaparcia	4 (8)
Biegunka	3 (6)
Nudności	3 (6)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	16 (32)
Zapalenie płuc/zapalenie oskrzeli	9 (18)

Tab. 40. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (N=50) – badanie Leleu 2015.

ZN	n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Anemia	1 (2)
Neutropenia	1 (2)
Gorączka neutropeniczna	1 (2)
Trombocytopenia	1 (2)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	
Ból kości	2 (4)
Zatorow ość płucna	1 (2)
Infekcje	4 (8)
Wstrząs septyczny	3 (6)

Zgodnie z wnioskami autorów badania stosowana terapia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem wydaje się być terapią skuteczną i bezpieczną w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim z nieprawidłowościami cytogenetycznymi del(17p) i/lub t(4;14).

6.3 Okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego (dokumenty PSUR)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Zgłoszenia spontaniczne		Zgłoszenia spontaniczne łącznie	Nieinterwencyjne badania po wprowadzeniu leku do obrotu i inne źródła	
	Ciężkie	Inne niż ciężkie		Ciężkie	Inne niż ciężkie
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Zgłoszenia spontaniczne		Zgłoszenia spontaniczne łącznie	Nieinterwencyjne badania po wprowadzeniu leku do obrotu i inne źródła	
	Ciężkie	Inne niż ciężkie		Ciężkie	
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial data]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

7.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu:

1. Nowe, ważne zalecenia - określenie nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem:

- U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B.
- W niektórych z tych przypadków prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co powodowało zakończenie leczenia pomalidomidem.
- Przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B.
- Pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV zaleca się konsultować z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.
- Należy zachować zwiększoną ostrożność, jeśli pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest stosowany u pacjentów wcześniej zakażonych HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich i HBsAg negatywnych.
- Zakażonych pacjentów należy dokładnie obserwować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem.

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B (mniej niż 1 przypadek na 1000 pacjentów), prowadzącą niekiedy do niewydolności wątroby. Działanie to było zazwyczaj obserwowano na początku leczenia pomalidomidem. Większość przypadków zgłoszono w trakcie pierwszego cyklu leczenia.

U pacjentów leczonych pomalidomidem zazwyczaj występowały czynniki ryzyka reaktywacji zakażenia wirusem, takie jak podeszły wiek, postępująca choroba podstawowa - szpiczak mnogi oraz wcześniejsze leczenie wieloma lekami immunosupresyjnymi. Działanie immunosupresyjne pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem może jednak powodować dalsze zwiększenie ryzyka reaktywacji zakażenia wirusem u tych pacjentów.^{34,35}

2. Komunikat dotyczący programu zapobiegania ciąży:

- Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Stwierdzono, że pomalidomid po podaniu w okresie głównej organogenezy, działa teratogennie zarówno u szczurów, jak i u królików. W przypadku stosowania pomalidomidu w okresie ciąży można spodziewać się wystąpienia działania teratogennego pomalidomidu u ludzi.
- W okresie ciąży stosowanie pomalidomidu jest przeciwwskazane. Jest ono również przeciwwskazane u kobiet mogących zajść w ciążę, z wyjątkiem tych, które spełniają wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciąży określone dla pomalidomidu.

Szpiczak mnogi występuje głównie u osób w podeszłym wieku. Jednakże kobiety mogące zajść w ciążę także mogą zachorować. Pragniemy zwrócić Państwa uwagę na warunki Programu Zapobiegania Ciąży, które muszą być spełnione przez tę niewielką, szczególną grupę pacjentek.

Wszystkie kobiety mogące zajść w ciążę muszą:

- Otrzymywać poradnictwo dotyczące spodziewanego działania teratogennego pomalidomidu na płód i konieczności stosowania skutecznych metod zapobiegania ciąży.
- Stosować jedną skuteczną metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed leczeniem, podczas leczenia, podczas przerw w przyjmowaniu leku i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, chyba że pacjentka zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc.
- Wykazywać wynik ujemny testu ciążowego wykonywanego pod nadzorem fachowego personelu medycznego po pierwszych 4 tygodniach przyjmowania środków antykoncepcyjnych przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem, po każdym 4 tygodniach leczenia i po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Ten wymóg przeprowadzania testu ciążowego dotyczy również kobiet mogących zajść w ciążę, które zobowiązały się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej.³⁶

7.2 Europejska Agencja Leków

Należy zaznaczyć, że pomalidomid jest lekiem posiadającym status leku sierociego, stosowanym u relatywnie niewielkiego odsetka populacji.

Imnovid[®], dopuszczony do obrotu przez EMA w sierpniu 2013 r., znajduje się na liście produktów medycznych, podobnie jak Revlimid[®], których stosowanie podlega szczególnemu monitorowaniu, ze względu na to, że jak dotąd brak jest dostatecznych informacji na temat profilu bezpieczeństwa leku.³⁷

Ponadto w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków znajdują się informacje o zdarzeniach, które zaobserwowano u osób stosujących pomalidomid – patrz tabela poniżej.

Zgodnie z przeciwwskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Europejska Agencja Leków wydała poniższy komunikat.

Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie EMA „państwa członkowskie muszą zapewnić, że podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wprowadzi program zapobiegania ciąży (ang. *Pregnancy prevention programm*, PPP) na ich terytorium.”³⁸ „Ocenia się, że lek pomalidomid może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka oraz powodować ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. W związku z tym kobietom w ciąży nie wolno przyjmować leku Innovid. Leku nie wolno stosować u kobiet, które mogą zajść w ciążę, o ile nie podejmą one wszelkich niezbędnych kroków, aby zapobiec ciąży przed rozpoczęciem leczenia, w jego trakcie lub wkrótce po zakończeniu. Ponieważ lek może występować w nasieniu, nie wolno go stosować u mężczyzn, którzy nie są w stanie stosować wymaganych metod antykoncepcji.”³⁹

Tab. 41. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pomalidomid (dane na listopad 2016).⁴⁰

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	854	10
Zaburzenia serca	490	29
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	4	0
Zaburzenia ucha i błędnika	48	9
Zaburzenia endokrynologiczne	6	0
Zaburzenia oka	114	7
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	700	30
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 761	85
Zaburzenia wątroby	61	0
Zaburzenia układu immunologicznego	134	17
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 089	82
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	464	26

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne
Nieprawidłowe wyniki badań	1 516	65
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	332	14
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	557	22
Choroby nowotworowe	1 163	67
Zaburzenia układu nerwowego	918	29
Problemy związane z produktem	6	0
Zaburzenia psychiczne	206	11
Zaburzenia nerek i układu moczowego	403	21
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	18	2
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	799	41
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	537	17
Sytuacje społeczne	9	0
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	8	0
Zaburzenia naczyniowe	529	11

7.3 Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) pomalidomid może być przepisany jedynie przez lekarzy uczestniczących w programie REMS^{41,42,43} (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*), co jest związane przede wszystkim z teratogennym działaniem leku.⁴²

Wśród powszechnie obserwowanych zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących pomalidomid w badaniach klinicznych były: zmęczenie, astenia, neutropenia, anemia, zaparcia, nudności, biegunka, duszność, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból pleców i gorączka. W ramach ostrzeżeń dotyczących stosowania leku uwzględniono działanie teratogenne i zdarzenia zatorowo-zakrzepowe.⁴²

W okresie ciąży stosowanie pomalidomidu jest przeciwwskazane, ponieważ można spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu. Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone.⁴⁴

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem wystąpiły żylne zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowe (zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu). Zaleca się profilaktykę przeciwzakrzepową u chorych leczonych pomalidomidem.^{44,45}

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: pancytopenia, zespół rozpadu guza, reakcje alergiczne (obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, niewydolność wątroby (w tym przypadki śmiertelne), reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B, półpasiec, krwawienie z przewodu pokarmowego, rak podstawnokomórkowy i płaskonabłonkowy skóry. Ponieważ reakcje te są zgłaszane dobrowolnie, w populacji o nieznanym wielkości, nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego ze stosowaniem leku.⁴⁵

8 Ograniczenia

W niniejszej analizie deksametazon stanowi jedyny komparator dla pomalidomidu, pomimo możliwości stosowania również wielu innych terapii w leczeniu III i dalszych linii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego (brak jest jednoznacznego określenia postępowania w tak zaawansowanej postaci szpiczaka), ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii niż deksametazon.

Do analizy włączono jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne, spełniające kryteria włączenia do przeglądu - badanie MM-003, które obejmowało liczną (455 chorych) populację chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej terapię lenalidomidem i bortezomibem, i u których co najmniej jedna z nich była nieskuteczna. W badaniu tym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem z deksametazonem w monoterapii.

Brak innych badań oceniających stosowanie pomalidomidu w trzeciej lub dalszych liniach leczenia chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim uniemożliwił przeprowadzenie metaanaliz. Należy jednakże zauważyć, że oporny na leczenie/nawrotowy szpiczak mnogi jest chorobą sierocą, a więc dotyczy relatywnie niewielkiego odsetka populacji, co również przekłada się na liczbę przeprowadzanych badań klinicznych.

W celu szerszej oceny bezpieczeństwa pomalidomidu, do przeglądu włączono badania kliniczne I/II fazy oraz badanie fazy III bez grupy kontrolnej (Dimopoulos 2016), w których chorzy z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim otrzymywali pomalidomid, jako trzecią albo dalszą linię leczenia. Wyjątek stanowiło badanie Leleu 2015, do którego włączono chorych leczonych ≥ 1 wcześniejszym schematem leczenia. Z uwagi na fakt, iż w badaniu tym 92% chorych było wcześniej leczonych ≥ 2 schematami leczenia, badanie uwzględniono w dodatkowej analizie bezpieczeństwa pomalidomidu.

W badaniu MM-003 włączonym do przeglądu, analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) objęła wszystkich randomizowanych chorych. Do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie MM-003 zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte). Według autorów badania może to wpływać korzystnie na wyniki uzyskiwane w dalszej analizie przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych otrzymujących deksametazon w monoterapii, ponieważ 9 pacjentów rozpoczęło terapię pomalidomidem pomimo niewystąpienia progresji choroby. Ponadto, może to również wpływać na zmniejszenie różnicy w końcowej ocenie przeżycia całkowitego pomiędzy grupą otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem a grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii.

Warto zauważyć, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite, OS) jest oceną obiektywną a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie, również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji, PFS) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników.

Należy także zwrócić uwagę, że w głównej publikacji z badania przeżycie całkowite ocenione po 10 miesiącach nie uwzględniało korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu. W przypadku uwzględnienia tej korekty wyniki są jeszcze korzystniejsze dla pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem - mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie deksametazonu uległa zmniejszeniu (mediana OS dla pomalidomidu bez zmian).

W ramach analizy subpopulacji chorych z badania MM-003 przedstawiono jedynie wyniki opisane w publikacji głównej (San Miguel 2013). Nie przedstawiono wyników badania MM-003 dla subpopulacji chorych w zależności od wcześniejszego leczenia (publikacja San Miguel 2015²⁰), nieprawidłowości cytogenetycznych wysokiego ryzyka (publikacja Dimopoulos 2015¹⁹), zaburzeń czynności nerek (publikacja Weisel 2016²³), ani analizy *post hoc* zależności przeżycia całkowitego od uzyskanej odpowiedzi na leczenie (publikacja Moreau 2016²⁴).

Ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o publikacje Song 2015 i Weisel 2015 do badania MM-003. W publikacjach tych wyniki dotyczące jakości życia dla obu analizowanych grup przedstawiono na wykresach i podsumowano w tekście - brak jest szczegółowych wyników dotyczących oceny jakości życia w postaci liczbowej.

9 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do dnia 09 grudnia 2016 r. zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne (Nachtnebel 2013 – patrz rozdz. 4.1), jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (badania MM-003 – publikacja główna San Miguel 2013 i 7 publikacji późniejszych) spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa pomalidomidu w populacji chorych z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w przeglądzie przedstawiono wyniki odnalezionych badań klinicznych z niższego poziomu wiarygodności (6 badań fazy I/II oraz 1 badanie fazy III bez grupy kontrolnej).

Badanie MM-003 oceniono na 3 punkty w skali Jadad. W badaniu nie zastosowano zaślepienia próby. Przy czym zaślepienie nie ma istotnego wpływu na obiektywną oceną punktów końcowych związanych z progresją i przeżyciem.

Skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu oceniono w populacji 455 chorych (w tym 302 chorych randomizowanych do grupy otrzymujących pomalidomid). Mediana czasu obserwacji w publikacji głównej (San Miguel 2013) wyniosła 10 miesięcy. W publikacjach Dimopoulos 2015 i San Miguel 2015 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla mediany czasu obserwacji 15,4 miesiąca.

Wyniki badania MM-003 wykazały istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem, odpowiednio (mediana PFS, miesiące): 4 (95% CI: 3,6-4,7) vs 1,9 (95% CI: 1,9; 2,2); HR=0,48 (95% CI: 0,39; 0,60; $p<0,001$).

Analiza *post hoc* przeżycia wolnego od progresji w podgrupach chorych, wykonana w 10-miesięcznej obserwacji, wykazała spójność z wynikami otrzymanymi w populacji ITT, wskazując na istotną przewagę korzyści pomalidomidu w odniesieniu do PFS we wszystkich analizowanych podgrupach za wyjątkiem dwóch, dla których brak istotności może wynikać z bardzo małych liczebności w tych subpopulacjach.

Przeżycie całkowite w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem również było istotnie statystycznie dłuższe w porównaniu z tym w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii, odpowiednio (mediana OS, miesiące): 12,7 (95% CI: 10,4; 15,5) vs 8,1 (95% CI: 6,9; 10,8); HR=0,74 (95% CI: 0,56;

0,97; $p=0,028$). W przypadku uwzględnienia korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu wyniki są jeszcze korzystniejsze dla pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem (zmniejszenie mediany czasu OS w grupie deksametazonu do 5,7 m-cy; HR=0,52 [95% CI: 0,39; 0,68, $p<0,05$]). Prognozowana różnica średniego przeżycia całkowitego w okresie życia chorych wyniosła 14,6 m-ca na korzyść pomalidomidu (odpowiednio 28,0 i 13,4 m-ca w grupie pomalidomidu i deksametazonu). Przewidywane przeżycie w okresie 3 lat oszacowano na 21% w grupie leczonych pomalidomidem i 8% w grupie leczonych deksametazonem.

Również czas do progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem.

Wyniki uzyskane w ramach przedłużonej obserwacji chorych (publikacja Dimopoulos 2016, mediana okresu obserwacji 15,4 miesiąca) były zbliżone do obserwowanych po 10 miesiącach i wskazywały na większą korzyść kliniczną pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego.

Terapia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem była związana z ponad 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z monoterapią deksametazonem, jak również z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie i z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia progresji choroby.

Ocena jakości życia w publikacjach Song 2015 i Weisel 2015 wskazuje na wyniki istotnie statystycznie na korzyść pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem w 5 z 8 analizowanych domen (użyteczności zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, zmęczenie, i skutki uboczne) w różnych cyklach leczenia. W pozostałych trzech domenach (tj. zdrowie ogólne, ból, objawy choroby) nie obserwowano wyników istotnych statystycznie.

Profil bezpieczeństwa obu leków był porównywalny pod względem raportowania zgonów ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie. Jednocześnie, liczba pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była relatywnie niska i porównywalna w obu ramionach (4% w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon i 6% w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii).

W grupie deksametazonu w monoterapii raportowano częściej zakażenia i zarażenia pasożytnicze stopnia 5., podczas gdy w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem istotnie statystycznie częściej raportowano neutropenię stopnia 4. i 3. W obu grupach raportowano zbliżone ryzyko wystąpienia leukopenii i gorączki neutropenicznej 4. stopnia związanych z leczeniem, a w przypadku leukopenii i gorączki neutropenicznej 3. stopnia - istotnie statystycznie wyższe ryzyko ich wystąpienia

w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon. W obu grupach raportowano również porównywalną częstość występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia ciężkości.

W badaniu MM-003 w porównaniu z badaniami z niższego poziomu wiarygodności, których wyniki uwzględniono w analizie bezpieczeństwa, zaobserwowano porównywalną częstość neutropenii ≥ 3 . stopnia toksyczności (odpowiednio 47,7% i 31,4%-65%), niedokrwistości ≥ 3 . stopnia toksyczności (odpowiednio 33% i 11,4%-37%), trombocytopenii ≥ 3 . stopnia toksyczności (odpowiednio 22,3% i 5,7%-28%), zapalenia płuc ≥ 3 . stopnia toksyczności (odpowiednio 14% i 7%-22%) oraz wyższą częstość zakażeń i zarażeń pasożytniczych ≥ 3 . stopnia toksyczności (odpowiednio 34% i 19%).

Pomimo częstego występowania neutropenii u chorych leczonych pomalidomidem, lek ten charakteryzuje się akceptowalną toksycznością.^{46,47}

Zgodnie z przeciwwskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejska Agencja Leków i *Food and Drug Administration* zwracają uwagę na możliwy wpływ teratogeny leku i ostrożność w przypadku stosowania u kobiet mogących zajść w ciążę.^{36,38,39,41,42,48} Dodatkowo w ramach ostrzeżeń dotyczących stosowania leku uwzględniono także zdarzenia zatorowo-zakrzepowe.⁴²

Pomalidomid posiada status leku sierocego na terenie UE. Zgodnie z obowiązującym prawem europejskim⁴⁹ jednym z warunków, jakie muszą zostać spełnione w przypadku leków, mających otrzymać status leków sierocych jest brak innej satysfakcjonującej metody diagnozy, prewencji lub leczenia, która mogłaby zostać zarejestrowana w danym wskazaniu, bądź, jeśli taka metoda istnieje, lek mający otrzymać status leku sierocego, musi wykazywać potwierdzone naukowo, istotne korzyści względem wskazanej populacji. Szpiczak mnogi należy do chorób zagrażających życiu, z częstością występowania 1,3 przypadków na 100 000 osób. Komitet do spraw sierocych produktów leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) przy Europejskiej Agencji Leków (EMA) podkreśla znaczące korzyści pomalidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego ze względu na skuteczność leczenia u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lenalidomidem i bortezomibem.⁵⁰

Ponadto jest objęty dodatkowym monitorowaniem pod kątem bezpieczeństwa, które stosuje się do leków, których profil bezpieczeństwa został niedostatecznie poznany. Według Polskiej Grupy Szpiczakowej, dotychczasowe badania wskazują, że pomalidomid stanowi wartościową opcję leczniczą dla chorych z nawrotem szpiczaka w Polsce,⁵¹ a Polska Unia Onkologii zaleca pomalidomid u chorych, u których doszło do wytworzenia się oporności na bortezomib i lenalidomid.²

10 Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 09 grudnia 2016 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu – badanie MM-003 (8 publikacji).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w monoterapii, na podstawie badania MM-003 wykazała:

w analizie skuteczności:

- **istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji** (mediana PFS, miesiące) w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii: ocena po 10 miesiącach: 4 (95% CI: 3,6; 4,7) vs 1,9 (95% CI: 1,9; 2,2); HR=0,48 (95% CI: 0,39; 0,60), $p<0,001$; przedłużona obserwacja (15 miesięcy): 4,0 vs 1,9 miesiąca; HR=0,50, $p<0,001$;
- **istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego** (mediana OS, miesiące) w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii: ocena po 10 miesiącach: 12,7 (95% CI: 10,4; 15,5) vs 8,1 (95% CI: 6,9; 10,8); HR=0,74 (95% CI: 0,56; 0,97; $p=0,028$); przedłużona obserwacja (15 miesięcy): 13,1 vs 8,1 miesiąca; HR=0,72, $p=0,009$; w przypadku uwzględnienia korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu wyniki wskazywały na jeszcze większą przewagę pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem (zmniejszenie mediany czasu OS w grupie deksametazonu do 5,7 m-cy, ocena po 10 miesiącach: HR=0,52 (95% CI: 0,39; 0,68, $p<0,05$); prognozowana różnica średniego przeżycia całkowitego w okresie życia chorych wyniosła 14,6 m-ca na korzyść pomalidomidu (odpowiednio 28,0 i 13,4 m-ca w grupie pomalidomidu i deksametazonu); przewidywane przeżycie w okresie 3 lat oszacowano na 21% w grupie leczonych pomalidomidem i 8% w grupie leczonych deksametazonem;
- **istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji choroby** (mediana TTP, miesiące) w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii, odpowiednio: 4,7 (95% CI: 4,0; 6,0) vs 2,1 (95% CI: 1,9; 2,5); HR=0,46 (95% CI: 0,36; 0,59), $p<0,001$;
- **ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie** w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii, RR=3,21 (95% CI: 1,93; 5,34), $p<0,001$, RD=21,65 (95% CI: 14,61; 28,70), $p<0,001$;
- **dłuższy czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** (mediana, miesiące) wśród chorych, którzy uzyskali przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie, w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą

otrzymujących deksametazon w monoterapii, ocena po 10 miesiącach: 7,0 miesięcy (6,0; 9,0) vs 6,1 miesiąca (1,4; 8,5); HR=0,52 (95% CI: 0,25; 1,05), p=0,06 - wynik nieistotny statystycznie; przedłużona obserwacja (15 miesięcy): 7,5 vs 5,1 miesiąca, p=0,031;

- **ocena jakości życia:** wyniki istotne statystycznie na korzyść pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem obserwowano w 5 z 8 analizowanych domen (użyteczności zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, zmęczenie, i skutki uboczne) w różnych cyklach leczenia - w pozostałych trzech domenach (tj. zdrowie ogólne, ból, objawy choroby) nie obserwowano wyników istotnych statystycznie;

w analizie bezpieczeństwa:

- **zbliżone ryzyko zgonu ogółem** w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon i w grupie leczonych deksametazon w monoterapii, RR=0,90 (95% CI: 0,74; 1,09), p=0,28; RD=-5,33 (95% CI: -15,12; 4,45), w tym istotnie niższe ryzyko zgonu z powodu infekcji w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii, RR=0,47 (95% CI: 0,23; 0,94), p=0,03; RD=-5,33 (95% CI: -10,69; 0,03), p=0,05; liczba zgonów związanych z leczeniem była zbliżona w obu grupach wyniosła 11 (3,7%) w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 7 (4,7%) w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii, RR=0,79 (95% CI: 0,31; 1,99), p=0,61; RD=-1,00 (95% CI: -4,99; 2,99), p=0,62;
- odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był zbliżony w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon i w grupie otrzymujących deksametazon, RR=0,61 (95% CI: 0,26; 1,44), p=0,26; RD=-2,33 (95% CI: -6,69; 2,02), p=0,30;
- **porównywalne ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych** w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon i w grupie leczonych deksametazon w monoterapii, RR=1,14 (95% CI: 0,96; 1,36), p=0,13; RD=7,67 (95% CI: -2,04; 17,37), p=0,12;
 - **istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych 5. stopnia związanych z leczeniem** w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii, RR=0,42 (95% CI: 0,19; 0,92), p=0,03; RD=-5,00 (95% CI: -9,98; -0,02), p=0,05;
 - **istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zapańc 3. stopnia** w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii, RR=7,52 (95% CI: 0,43; 130,88), p=0,17; RD=2,33 (95% CI: 0,35; 4,32), p=0,02 - wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD;

- **istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 4. i 3. stopnia związanej z leczeniem** w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii, odpowiednio: RR=3,00 (95% CI: 1,63; 5,51), p<0,001; RD=14,67 (95% CI: 8,39; 20,94), p<0,001 oraz RR=2,96 (95% CI: 1,70; 5,15), p<0,001; RD=17,00 (95% CI: 10,31; 23,69), p<0,001;
- **zbliżone ryzyko wystąpienia w obu grupach leukopenii i gorączki neutropenicznej 4. stopnia związanych z leczeniem;** w przypadku leukopenii i gorączki neutropenicznej **3. stopnia istotnie statystycznie wyższe ryzyko** ich wystąpienia w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, odpowiednio: RR=5,00 (95% CI: 1,18; 21,11), p=0,03; RD=5,33 (95% CI: 1,97; 8,70), p=0,002 oraz RR=23,58 (95% CI: 1,44; 385,55), p=0,03; RD=7,67 (95% CI: 4,50; 10,83), p<0,001;
- **zbliżona częstość występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia ciężkości** w obu grupach;
- leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem było związane z **istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak:** konieczność podania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów, GCSF, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, neutropenia, kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych, kurcze mięśni, leukopenia, gorączka neutropeniczna oraz z **istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak:** bezsenność i osłabienie mięśni; **ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych, w tym trombocytopenii, było porównywalne** pomiędzy grupą otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem a grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii;
- ocena wykonana po 15-miesięcznej obserwacji była zgodna z prezentowaną w publikacji pierwotnej (San Miguel 2013) i wykazała, że w grupie chorych leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano istotnie statystycznie częściej niż w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii: neutropenię stopnia 3-4 (RR=2,81 (95%CI: 1,94; 4,06), p<0,00001; RD=0,31 (95%CI: 0,23; 0,40), p<0,00001), gorączkę neutropeniczną stopnia 3-4 (RR=28,59 (95%CI: 1,76; 465,17), p=0,02; RD=0,09 (95%CI: 0,06; 0,13) p<0,00001), leukopenię stopnia 3-4 (RR=2,70 (95%CI: 1,06; 6,87), p=0,04; RD=0,06 (95%CI: 0,01; 0,10), p=0,01) oraz zapalenie płuc stopnia 3-4 (RR=1,75 (95%CI: 0,95; 3,22), p=0,07; RD=0,06 (95%CI: 0,001; 0,12), p=0,04 – wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD);
- wyniki badań klinicznych z niższego poziomu wiarygodności (bez odpowiedniej grupy kontrolnej; 7 badań) wykazały, że **najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi ≥3. stopnia** wśród chorych otrzymujących pomalidomid były: neutropenia (od 31,4% do 65% chorych), niedokrwistość (od

11,4% do 37%), trombocytopenia (od 5,7% do 28%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (19%) w tym zapalenie płuc (od 7% do 22%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (23%) oraz zaburzenia oddychania (18%);

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11 Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem, w trzeciej i dalszych liniach leczenia szpiczaka mnogiego przedstawiono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego, MM-003 (8 publikacji).

Jakość badania oceniającego bezpośrednio stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem oceniono na 3 punkty w skali Jadad. W badaniu nie zastosowano zaślepienia próby.

Stosowanie pomalidomidu jako trzeciej lub dalszej linii leczenia szpiczaka mnogiego w populacji chorych nieskutecznie leczonych bortezomibem i/lub lenalidomidem w oparciu o wyniki badania MM-003 jest związane z istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego. Również czas do progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem. Terapia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem była związana z ponad 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z monoterapią deksametazonem, jak również z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie i z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia progresji choroby. Profil bezpieczeństwa obu leków był porównywalny pod względem raportowania zgonów związanych z leczeniem (3,7% w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 4,7% w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii) i ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie. W grupie deksametazonu w monoterapii raportowano częściej zakażenia i zarażenia pasożytnicze stopnia 5., podczas gdy w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem istotnie statystycznie częściej raportowano neutropenię stopnia 4. i 3. Jednocześnie, częstości przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem były zbliżone w obu grupach i relatywnie niskie.

Dodatkowo przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa pomalidomidu, stosowanego zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, na podstawie odnalezionych w toku systematycznego przeszukiwania piśmiennictwa badań klinicznych z niższego poziomu wiarygodności.

Profil bezpieczeństwa w badaniach z niższego poziomu wiarygodności był porównywalny z wynikami uzyskanymi w badaniu MM-003 – częstości najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia toksyczności były zbliżone.

Powyższe wyniki wskazują na przewagę pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem nad deksametazonem w monoterapii w kontekście zdefiniowanych parametrów klinicznej oceny skuteczności u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, w tym w odniesieniu do przeżycia

całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa obu leków pod względem raportowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie.

Prognozowana różnica średniego przeżycia całkowitego w okresie życia chorych wyniosła 14,6 m-ca na korzyść pomalidomidu (odpowiednio 28,0 i 13,4 m-ca w grupie pomalidomidu i deksametazonu). Przewidywane przeżycie w okresie 3 lat oszacowano na 21% w grupie leczonych pomalidomidem i 8% w grupie leczonych deksametazonem.²¹

Należy zaznaczyć, że pomalidomid jest lekiem posiadającym status leku sierocego. Zgodnie z obowiązującym prawem europejskim⁴⁹ jednym z warunków, jakie muszą zostać spełnione w przypadku leków, mających otrzymać status leków sierocych jest brak innej satysfakcjonującej metody diagnozy, prewencji lub leczenia, która mogłaby zostać zarejestrowana w danym wskazaniu, bądź, jeśli taka metoda istnieje, lek mający otrzymać status leku sierocego, musi wykazywać potwierdzone naukowo, istotne korzyści względem wskazanej populacji. Status leku sierocego został przyznany pomalidomidowi w leczeniu szpiczaka mnogiego 8 października 2009 r. i nadal obowiązuje zgodnie z informacją na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) z października 2014 r. w analizowanej populacji chorych, tj. w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.^{52,50} Szpiczak mnogi należy do chorób zagrażających życiu, z częstością występowania 1,3 przypadków na 100 000 osób. Komitet do spraw sierocych produktów leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) przy Europejskiej Agencji Leków (EMA) podkreśla znaczące korzyści pomalidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego ze względu na skuteczność leczenia u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lenalidomidem i bortezomibem.⁵⁰

Wprowadzenie finansowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym w odniesieniu do zwiększania długości życia we wskazanej subpopulacji chorych (postać zaawansowana choroby, po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów leczenia, w tym lenalidomidu i bortezomibu) i rekomendowanej przez *Haute Autorité de Santé*,⁵³ *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*,^{54,55} *Scottish Medicines Consortium*,⁵⁶ *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*⁵⁷ i *All Wales Medicines Strategy Group*.⁵⁸

12 Aneks

12.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 42. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

12.2 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Radomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną		
1	MM-003	<p>San Miguel J, Weisel K, Moreau P i wsp. 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2013;14 (11): 1055-1066.</p> <p>Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Monzini MS, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. <i>Haematologica.</i> 2015 Feb;100(2):e63-7.</p> <p>Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K, Facon T, Delforge M, Oriol A, Zaki M, Yu X, Sternas L, Jacques C, Akehurst R, Offner F, Dimopoulos MA. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. <i>Br J Haematol. Br J Haematol.</i> 2015 Mar;168(6):820-3.</p> <p>Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, Spencer A, Knop S, Bahlis NJ, Renner C, Yu X, Hong K, Sternas L, Jacques C, Zaki MH, San Miguel JF. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. <i>Haematologica.</i> 2015 Oct;100(10):1327-33.</p> <p>San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, Renner C, Bahlis NJ, Yu X, Teasdale T, Sternas L, Jacques C, Zaki MH, Dimopoulos MA. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Haematologica.</i> 2015 Oct;100(10):1334-9.</p> <p>Moreau P, Weisel KC, Song KW, Gibson CJ, Saunders O, Sternas LA, Hong K, Zaki MH, Dimopoulos MA. Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS). <i>Leuk Lymphoma.</i> 2016 May 13:1-8.</p> <p>Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Gibson CJ, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2015</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Sep;15(9):519-30. Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, Lacy MQ, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H8, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Knop S, Yu X, Hong K, Sternas L, Jacques C, Zaki MH, San Miguel J. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. Haematologica. 2016 Jul;101(7):872-8.
Badania uwzględnione w celu poszerzonej analizy bezpieczeństwa		
1	Leleu 2013	Leleu X, Attal M, Arnulf B i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. Blood. 2013; 121 (11): 1968-1975.
2	Richardson 2014	Richardson PG, Siegel DS, Vij R i wsp. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood. 2014; 123 (12): 1826-1832. Errata: Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood. 2014;123(12):1826-1832.
3	Sehgal 2015	Sehgal K, Das I, Zhang L, Verma R, Deng Y, Kocoglu M, Vasquez J, Koduru S, Ren Y, Wang M, Couto S, Breider M, Hansel D, Seropian S, Cooper D, Thakurta A, Yao X, Dhodapkar KM, Dhodapkar MV. Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets. Blood. 2015 Jun 25;125(26):4042-51.
4	Baz 2016	Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, Wolf JL, Mahindra A, Chari A, Sullivan DM, Nardelli LA, Lau K, Alsina M, Jagannath S. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. Blood. 2016 May 26;127(21):2561-8. Errata: Baz RC, Martin TG III, Lin H-Y, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. Blood. 2016;127(21):2561-2568.
5	Richardson 2013	Richardson PG, Siegel D, Baz R i wsp. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. Blood. 2013; 21 (11): 1961-1967.
6	Dimopoulos 2016	Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, Weisel KC, Oriol A, Hansson M, Vacca A, Blanchard MJ, Goldschmidt H, Doyen C, Kaiser M, Petrini M, Anttila P, Cafro AM, Raymakers R, San-Miguel J, de Arriba F, Knop S, Röhlig C, Ocio EM, Morgan G, Miller N, Simcock M, Peluso T, Herring J, Sternas L, Zaki MH, Moreau P. Safety and efficacy of

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. Blood. 2016 Jul 28;128(4):497-503.
7	Leleu 2015	Leleu X, Karlin L, Macro M, Hulin C, Garderet L, Roussel M, Arnulf B, Pegourie B, Kolb B, Stoppa AM, Brechiniac S, Marit G, Thielemans B, Onraed B, Mathiot C, Banos A, Lacotte L, Tiab M, Dib M, Fuzibet JG, Petillon MO, Rodon P, Wetterwald M, Royer B, Legros L, Benboubker L, Decaux O, Escoffre-Barbe M, Caillot D, Femand JP, Moreau P, Attal M, Avet-Loiseau H, Facon T; Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. Blood. 2015 Feb 26;125(9):1411-7.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Nachtnebel 2013	Nachtnebel A. Pomalidomide (Pomalyst®) for the treatment of refractory multiple myeloma or relapsed and refractory multiple myeloma Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). Horizon Scanning in Oncology Nr. 39. 2013.
2	pan-Canadian Oncology Drug Review 2014	CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Pomalidomide (Pomalyst) for Multiple Myeloma. July 31, 2014.

12.3 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Opracowania pierwotne		
1	Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, LaPlant B, Hayman SR, Kumar SK, Dingli D, Zeldenrust SR, Mikhael JR, Hall R, Rajkumar SV, Reeder C, Fonseca R, Bergsagel PL, Stewart AK, Roy V, Witzig TE, Lust JA, Russell SJ, Gertz MA, Lacy MQ. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. <i>Blood</i> . 2012 Jun 7;119(23):5397-404.	Niewłaściwa interwencja (dawkowanie pomalidomidu niezgodne z ChPL)
2	Fouquet G, Pegourie B, Macro M, Petillon MO, Karlin L, Caillot D, Roussel M, Arnulf B, Mathiot C, Marit G, Kolb B, Stoppa AM, Brechiniac S, Richez V, Rodon P, Banos A, Wetterwald M, Garderet L, Royer B, Hulin C, Benbouker L, Decaux O, Escoffre-Barbe M, Fermand JP, Attal M, Avet-Loiseau H, Moreau P, Facon T, Leleu X; IFM (Intergroupe Francophone du Myélome). Safe and prolonged survival with long-term exposure to pomalidomide in relapsed/refractory myeloma. <i>Ann Oncol</i> . 2016 May;27(5):902-7.	Niewłaściwa interwencja (brak przedstawienia osobnych wyników dla dawkowania zgodnego z ChPL)
3	Ichinohe T, Kuroda Y, Okamoto S, Matsue K, Iida S, Sunami K, Komeno T, Suzuki K, Ando K, Taniwaki M, Tobinai K, Chou T, Kaneko H, Iwasaki H, Uemura C, Tamakoshi H, Zaki MH, Doerr T, Hagiwara S. A multicenter phase 2 study of pomalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: the Japanese MM-011 trial. <i>Exp Hematol Oncol</i> . 2016 Apr 18;5:11.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z Japonii)
4	Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, i wsp. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. <i>J Clin Oncol</i> . 2009; 27 (30): 5008-5014.	Niewłaściwa interwencja (dawkowanie pomalidomidu niezgodne z ChPL; chorzy otrzymywali lek od 1. do 28. dnia każdego 28-dniowego cyklu)
5	Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, i wsp. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). <i>Leukemia</i> 2010; 24 (11): 1934-1939.	Niewłaściwa interwencja (dawkowanie pomalidomidu niezgodne z ChPL)
6	Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. <i>Blood</i> . 2011; 118 (11): 2970-2975.	Niewłaściwa interwencja (pomalidomid podawany od 1. do 28. dnia każdego 28-dniowego cyklu)
7	Larocca A, Montefusco V, Bringhen S, i wsp. Pomalidomide, cyclophosphamide, and prednisone for relapsed/refractory multiple	Niewłaściwa interwencja (dawkowanie

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	myeloma: a multicenter phase 1/2 open-label study. Blood. 2013; 122 (16): 2799-2806.	pomalidomidu niezgodne z ChPL)
8	Li Y, Xu Y, Liu L, Wang X, Palmisano M, Zhou S. Population pharmacokinetics of pomalidomide. J Clin Pharmacol. 2015 May;55(5):563-72.	Niewłaściwa interwencja (brak przedstawienia osobnych wyników dla dawkowania zgodnego z ChPL), opracowanie wtórne
9	Matsue K, Iwasaki H, Chou T, Tobinai K, Sunami K, Ogawa Y, Kurihara M, Midorikawa S, Zaki M, Doerr T, Iida S. Pomalidomide alone or in combination with dexamethasone in Japanese patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. Cancer Sci. 2015 Nov;106(11):1561-7.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z Japonii)
10	Schuster SR, Kortuem KM, Zhu YX, Braggio E, Shi CX, Bruins LA, Schmidt JE, Ahmann G, Kumar S, Rajkumar SV, Mikhael J, Laplant B, Champion MD, Laumann K, Barlogie B, Fonseca R, Bergsagel PL, Lacy M, Stewart AK. The clinical significance of cereblon expression in multiple myeloma. Leuk Res. 2014 Jan;38(1):23-8.	Niewłaściwa interwencja (dawkowanie pomalidomidu niezgodne z ChPL)
11	Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, Cohen AD, Bensinger WI, Gasparetto C, Kaufman JL, Lentzsch S, Vogl DT, Gomes CL, Pascucci N, Smith DD, Orlowski RZ, Durie BG. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. Blood. 2015 Nov 12;126(20):2284-90.	Niewłaściwa interwencja (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i karfilzomibem)
12	Song X, Cong Z, Wilson K. Real-world treatment patterns, comorbidities, and disease-related complications in patients with multiple myeloma in the United States. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):95-103.	Niewłaściwa interwencja (brak przedstawienia wyników dla analizowanego dawkowania POM)
13	Streetly MJ, Gyertson K, Daniel Y, i wsp. Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. Br J Haematol. 2008; 141(1):41-51.	Niewłaściwa interwencja (dawkowanie pomalidomidu niezgodne z ChPL)
14	Streetly M, Hunt BJ, Parmar K i wsp. Markers of endothelial and haemostatic function in the treatment of relapsed myeloma with the immunomodulatory agent Actimid(trademark) (CC-4047) and their relationship with venous thrombosis. European Journal of Haematology 2005; 74 (4): 293-296.	Niewłaściwa interwencja (dawkowanie pomalidomidu niezgodne z ChPL)
15	Short KD, Rajkumar SV, Larson D, i wsp. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma.	Badanie wykluczone z dodatkowej analizy bezpieczeństwa (brak

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Leukemia. 2011;25 (6):906-908.	oceny zdarzeń niepożądanych)
16	Schey SA, Fields P, Bartlett JB i wsp. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2004; 22(16):3269-3276.	Niewłaściwa interwencja (dawkowanie pomalidomidu niezgodne z ChPL)
17	Usmani SZ, Zhang Q, Stratton 3, Qu P, Yaccoby S, Hansen E, Steward D, Panozzo S, Petty N, Hoering A, Waheed S, Van Rhee F, Crowley J, Barlogie B. Phase II study of pomalidomide in high-risk relapsed and refractory multiple myeloma. Leukemia. 2014 Aug 25.	Niewłaściwa populacja/interwencja (chorzy z nawrotowym/opornym MM wcześniej leczeni ≥ 1 terapią, leczenie sekwencyjne – inne terapie po POM)
18	Veluswamy RR, Ward SC, Yum K, Abramovitz RB, Isola LM, Jagannath S, Parekh S. Adverse drug reaction: pomalidomide-induced liver injury. Lancet. 2014 Jun 21;383(9935):2125-6.	Niewłaściwa interwencja (dawkowanie pomalidomidu niezgodne z ChPL), opis przypadku
19	Wang TF, Ahluwalia R, Fiala MA, Trinkaus KM, Cox DP, Jaenicke M, Moliske CC, Carson KR, Wildes TM, Tomasson MH, Stockerl-Goldstein KE, Vij R. The characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma dual refractory or intolerant to bortezomib and lenalidomide in the era of carfilzomib and pomalidomide. Leuk Lymphoma. 2014 Feb;55(2):337-41.	Niewłaściwa interwencja (wyniki przedstawiono łącznie dla chorych leczonych pomalidomidem i innymi lekami)
20	Zhu YX, Braggio E, Shi CX, Kortuem KM, Bruins LA, Schmidt JE, Chang XB, Langlais P, Luo M, Jedlowski P, LaPlant B, Laumann K, Fonseca R, Bergsagel PL, Mikhael J, Lacy M, Champion MD, Stewart AK. Identification of cereblon-binding proteins and relationship with response and survival after IMiDs in multiple myeloma. Blood. 2014 Jul 24;124(4):536-45.	Niewłaściwa interwencja (dawkowanie pomalidomidu niezgodne z ChPL)
Opracowania wtórne		
1	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Pomalidomide (Innovid®) 1 mg, 2 mg, 3 mg and 4 mg hard capsules. Reference number: 641. July 2014.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
2	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Pomalidomide (Innovid®) 1 mg, 2 mg, 3 mg and 4 mg hard capsules. Reference number: 2590. April 2015.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
3	Danhof S, Schreder M, Striffler S, Einsele H, Knop S. Long-term disease control by pomalidomide-/dexamethasone-based therapy in a patient with advanced multiple myeloma: a case report and review of the literature. Case Rep Oncol. 2015 Apr 17;8(1):189-95	Brak cech przeglądu systematycznego
4	IQWiG. Pomalidomid - bewertung gemäß § 35a abs. 1 satz 10 SGB V. [Pomalidomide: assessment according to § 35a (para. 1, sentence 10) Social Code Book V (dossier assessment)] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 195. 2013.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
5	IQWiG. Pomalidomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG - Berichte - Nr. 351. Auftrag: A15-42, Version: 1.0, Stand: 23.12.2015.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
6	IQWiG. Pomalidomid (Addendum zum Auftrag A15-42). IQWiG - Berichte - Nr. 365. Auftrag: A16-07, Version: 1.0, Stand: 24.02.2016.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
7	Kumar A, Porwal M, Verma A, Mishra AK. Impact of pomalidomide therapy in multiple myeloma: a recent survey. J Chemother. 2014 Jul.	Artykuł przeglądowy, brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
8	Łopuch S, Kawalec P, Wiśniewska N. Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Hematology. 2015 Jan;20(1):1-10.	Niewłaściwy komparator, brak wyników dla analizowanego porównania
9	NIHR HSC. Pomalidomide for multiple myeloma - third line. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. 2012.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
10	Riemsma R, Tomini F, Joore MA, Armstrong N, Wolff R, Ramaekers B, Ryder S, Worthy G, Noake C, Stirk L, Severens JL, Kleijnen J. Pomalidomide for treating relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with both lenalidomide and bortezomib: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2013.	Ocena raportu HTA
11	Sheng Z, Liu G. Pooled analysis of the reports of pomalidomide after failure of lenalidomide and (or) bortezomib for multiple myeloma. Hematol Oncol. 2016 Jun;34(2):102-7.	Nieprawidłowa interwencja (do metaanaliz włączono badania niezależnie od stosowanego schematu dawkowania pomalidomidu)

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
12	Siegel DS, Weisel KC, Dimopoulos MA, Baz R4, Richardson P, Delforge M, Song KW, San Miguel JF, Moreau P, Goldschmidt H, Cavo M, Jagannath S, Yu X, Hong K, Sternas L, Zaki M, Palumbo A. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and moderate renal impairment: a pooled analysis of three clinical trials. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2016 Jun 7:1-6.	Brak cech przeglądu systematycznego
13	Sun JJ, Zhang C, Zhou J, Yang HL. Pooled analysis of pomalidomide for treating patients with multiple myeloma. <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> . 2015;16(8):3163-6.	Brak cech przeglądu systematycznego
14	Zou Y, Ma X, Yu H, Hu C, Fan L, Ran X. Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma : a meta-analysis of 37 trials. <i>Oncotarget</i> . 2016 Jul 21. doi: 10.18632/oncotarget.10768. [Epub ahead of print].	Nieprawidłowy komparator (porównanie monoterapii z terapią skojarzoną)

12.4 Krytyczna ocena badań włączonych do części właściwej przeglądu

Tab. 43. Krytyczna ocena badania MM-003, na podstawie San Miguel 2013.

MM-003					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, badanie otwarte.	93 ośrodki w Australii, Belgii, Danii, Francji, Niemczech, Grecji, Włoszech, Holandii, Rosji, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii, UK, Kanadzie, USA.	Chorzy ze szpiczakiem mnogim, po co najmniej 2 opcjach terapeutycznych, nieskutecznie leczenie bortezomibem i/lub lenalidomidem (N=455). Horyzont czasowy: wyniki dostępne po 10-miesięcznej obserwacji (mediana).	Pomalidomid, 4 mg/d w dniach od 1. do 21. + deksametazon, 40 mg/d 1., 8., 15. i 22 dnia każdego 28-dniowego cyklu, N=302. Deksametazon 40 mg/d w dniach 1.-4., 9.-12. i 17.-20. każdego 28-dniowego cyklu, N=153.	Pierwszorzędowy punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS), na podstawie kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka. Drugorzędowe punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), na podstawie kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka. Ocena wykonana jeśli różnica w PFS pomiędzy grupami osiągnie istotność statystyczną; odpowiedź na leczenie - liczba chorych, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka lub kryteriami mniejszej odpowiedzi Europejskiej Grupy ds. Krwi i Transplantacji Szpiku. czas do progresji; bezpieczeństwo leczenia; jakośń życia.	AOTMIT: IIA, JADAD: 3.
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<p>Wiek: ≥ 18 lat.</p> <p>Szpiczak mnogi.</p> <p>Co najmniej dwa schematy terapeutyczne w wywiadzie, w tym zawierające bortezomib i lenalidomid.</p> <p>Postać nawrotowa i oporna (osiągnięcie co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie bortezomibem i/lub lenalidomidem i następnie progresja w czasie 6 miesięcy od zakończenia ostatniej terapii) lub oporna (progresja w trakcie lub w czasie 60 dni od zakończenia stosowania bortezomibu i lenalidomidu) na leczenie lub brak tolerancji bortezomibu po min. 2 cyklach i progresja choroby w trakcie stosowania bortezomibu lub w czasie 60 dni od zakończenia ostatniego cyklu.</p> <p>Leczenie czynnikiem alkilującym w wywiadzie: min. 6 cykli lub progresja choroby po min. 2 cyklach lub stosowanie alkylatora wraz z przeszczepem komórek macierzystych.</p>			<p>Stosowanie pomalidomidu w wywiadzie.</p> <p>Nadwrażliwość na talidomid, lenalidomid albo deksametazon lub niewrażliwość na wysokie dawki deksametazonu (postępująca choroba w trakcie lub w ciągu 60 dni od zastosowania ostatniej dawki).</p> <p>Neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia.</p> <p>Poważna choroba serca, tj. III lub IV klasa NYHA, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub niestabilna bądź źle kontrolowana dusznica.</p> <p>Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne - min. 1 spośród następujących: bezwzględna liczba neutrofilii $< 1 \times 10^9/l$, liczba płytek $< 75 \times 10^9/l$ ($< 30 \times 10^9/l$ w przypadku gdy komórki osocza stanowiły $> 50\%$ komórek szpiku), klirens kreatyniny < 45 mL/min zgodnie z formułą Cockcroft-Gault lub dobowego z bierania moczu, korygowany poziom wapnia w surowicy $> 3,5$ mmol/l, bilirubina całkowita $> 34,2$ μmol/l, hemoglobina $< 80g/l$ (4,9 mmol/l), ponad 3-krotnie podwyższony poziom enzymu wątrobowego w porównaniu z górną granicą normy.</p>		

Tab. 44. Krytyczna ocena opracowania Nachtnebel 2013.

Nachtnebel 2013				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Raport HTA	Badania randomizowane	Chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim	Pomalidomid, III i dalsze linie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> zgodnie z badaniami klinicznymi.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Ovid Medline, Embase, Cochrane Library i CRD		MM-003, MM-002 (Richardson 2014), Leleu 2013		
Komentarz				

Tab. 45. Krytyczna ocena opracowania pCODR 2014.

pCODR 2014				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Raport HTA	Badania randomizowane	Chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim	Pomalidomid, III i dalsze linie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji; • przeżycie całkowite; • czas do progresji; • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia 1 maja 2014 r.		MM-003,		
Komentarz				

12.5 Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych

Tab. 2. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Sponsor badania	Porównywane interwencje, n
Leleu 2013	Randomizowane otwarte badanie kliniczne	Bd	84	Mediana 22,8 mies.	Chorzy ze szpiczakiem mnogim, wcześniej leżeni lenalidomidem i bortezomibem, u których co najmniej jeden z tych leków był nieskuteczny	Celgene	<ul style="list-style-type: none"> • POM 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu + DEX 40 mg/d raz w tygodniu, N=43; • POM 4 mg/d w dniach od 1. do 28. każdego 28-dniowego cyklu + DEX 40 mg/d raz w tygodniu, N=43.
Richardson 2014	Wielo ośrodkowe, randomizowane otwarte badanie kliniczne	18 ośrodków w USA i Kanadzie	221	Mediana czasu leczenia: 5 mies., mediana liczby cykli: 5 (zakres 1-38)	Chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej lenalidomid i bortezomib	Celgene	<ul style="list-style-type: none"> • POM 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu + DEX 40 mg/d raz w tygodniu, N=113; • POM 4 mg/d w dniach od 1. do 28. każdego 28-dniowego cyklu, N=108.
Sehgal 2015	Randomizowane badanie kliniczne	Bd	39	<u>Chorzy w gr. POM 21/28;</u> mediana	Chorzy z nawrotowym szpiczakiem mnogim pomimo stosowania	<i>National Institutes of Health,</i> Celgene	<ul style="list-style-type: none"> • POM 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu + DEX 40 mg/d raz w tygodniu od 2.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Sponsor badania	Porównywane interwencje, n
				czasu leczenia: 5,1 mies., mediana liczby cykli: 5 mies.	≥2 wcześniejszych schematów leczenia, w tym terapii lenalidomidem		cyklu, N=20; <ul style="list-style-type: none"> • POM 2 mg/d w dniach od 1. do 28. każdego 28-dniowego cyklu + DEX 40 mg/d raz w tygodniu od 2. cyklu, N=19.
Baz 2016	Wielo ośrodkowe, randomizowane otwarte badanie kliniczne	3 ośrodki w USA	70*	Chorych obserwowano do czerwca 2015 roku (brak informacji o medianie czasu obserwacji)	Chorzy z nawrotową i oporną postacią szpiczaka mnogiego, którzy stosowali ≥2 wcześniejsze linie leczenia i byli oporni na leczenie lenalidomidem	Celgene	<ul style="list-style-type: none"> • POM 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu + DEX 40 mg/d raz w tygodniu, N=36; • POM 4 mg/d w dniach od 1. do 28. każdego 28-dniowego cyklu + DEX 40 mg/d raz w tygodniu + cyklofosfamid 400 mg/d w dniach 1, 8, 15 każdego 28-dniowego cyklu, N=34.
Richardson 2013	Otwarte badanie kliniczne bez randomizacji	Bd	38	<u>Chorzy w gr. POM 4 mg;</u> mediana liczby pełnych cykli: 5,5 (zakres 1-	Chorzy ze szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej lenalidomidem i bortezomibem, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej	Celgene	<ul style="list-style-type: none"> • POM 2 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu,** N=6; • POM 3 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu,** N=8; • POM 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Sponsor badania	Porównywane interwencje, n
				30)	je dnym z tych leków		dniowego cyklu,** N=14; <ul style="list-style-type: none"> • POM 5 mg/d w dniach od 1. do 21.każdego 28-dniowego cyklu,** N=10.
Dimopoulos 2016	Otwarte badanie obserwacyjne	Bd	682	Mediana czasu obserwacji: 16,8 mies., mediana stosowania leczenia: 4,9 mies.	Chorzy z nawrotową i oporną postacią szpiczaka mnogiego w wieku co najmniej 18 lat, oporni na ostatnio stosowane leczenie	Celgene	<ul style="list-style-type: none"> • POM 4 mg/d w dniach od 1. do 21.każdego 28-dniowego cyklu + DEX 40 mg/d w dniach 1, 8, 15 i 22, N=682.
Leleu 2015	Otwarte badanie obserwacyjne	Bd	50	Mediana czasu obserwacji: 10 mies., mediana liczby cykli: 4 (zakres: 1-17)	Chorzy z nawrotową i oporną postacią szpiczaka mnogiego, z nieprawidłow oścdami cytogenetycznymi del(17p) i/lub t(4;14), pomimo stosowania ≥1 wcześniejszego schematu leczenia, którzy przyjęli ≥2 cykle lenalidomidu	Celgene	<ul style="list-style-type: none"> • POM 4 mg/d w dniach od 1. do 21.każdego 28-dniowego cyklu + DEX 40 mg/d w dniach 1, 8, 15 i 22, N=50.

POM – pomalidomid; DEX – deksametazon; * chorzy randomizowani w ramach fazy 2 badania; ** leczenie deksametazonem w dawce 40 mg na tydzień mogli rozpocząć chorzy, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie obserwacji, lub którzy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi na leczenie po 4 cyklach terapii pomalidomidem.

Tab. 3. Charakterystyka do datkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania – c.d.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Charakterystyka populacji	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
Leleu 2013	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nawrotowy szpiczak mnogi; - co najmniej 1 wcześniejszy schemat leczenia; - oporność na leczenie lenalidomidem i bortezomibem; 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena odpowiedzi na leczenie; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo leczenia; - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - czas do progresji choroby; - przeżycie wolne od progresji choroby; - przeżycie wolne od zdarzeń; - przeżycie całkowite. 	Brak opisu	H: brak opisu	<p><u>Chorzy w gr. POM 21/28:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: mediana 60 lat (zakres: 45-81); - liczba linii leczenia: mediana 5 (zakres: 1-13). 	<p><u>Chorzy w gr. POM 21/28:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przerwanie leczenia: 35 - progresja choroby: 29; - wycofanie zgody: 1; - zgon niezwiązany z toksycznością i progresją: 3; - utrata z obserwacji: 2.
Richardson 2014	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat; - nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi; - co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia, w tym lenalidomid i bortezomib podawane osobno lub w 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji choroby; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena odpowiedzi na leczenie; - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na 	Interaktywny system odpowiedzi głosowej	H: brak opisu	<p><u>Chorzy w gr. POM+DEX:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: mediana 64 lat (zakres: 34-88); - liczba linii leczenia: ≤ 2: 5%, >2: 95%; - leczenie lenalidomidem i bortezomibem: 	<p><u>Chorzy w gr. POM+DEX:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przerwanie leczenia: 108 - progresja choroby: 71; - niepotwierdzona progresja choroby:

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Charakterystyka populacji	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
	skojarzeniu.	leczenie; - przeżycie całkowite; - bezpieczeństwo.			100%.	8; - zdarzenia niepożądane: 8; - zgon: 10; - wycofanie zgody: 6; - inne: 5.
Sehgal 2015	<u>Główne kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat; - nawrotowy szpiczak mnogi; - co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia, w tym lenalidomid; - oporność na leczenie lenalidomidem.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - ocena odpowiedzi na leczenie; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - ocena efektu immunologicznego stosowanych terapii; - bezpieczeństwo.	Brak opisu	H: brak opisu	<u>Chorzy w gr. POM 21/28:</u> - wiek: mediana 61 lat; - mężczyźni: 60%; - oporność na leczenie lenalidomidem: 100%; - oporność na leczenie lenalidomidem i bortezomibem: 80%.	<u>Chorzy w gr. POM 21/28:</u> - progresja choroby: 77%.
Baz 2016	<u>Główne kryteria włączenia:</u> - nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi; - co najmniej 2 wcześniejsze	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - ocena odpowiedzi na leczenie; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - przeżycie wolne od progresji	Schemat blokowy	H: brak opisu	<u>Chorzy w gr. POM+DEX:</u> - wiek: mediana 64 lat (zakres: 50-78);	<u>Chorzy w gr. POM+DEX:</u> - szybka progresja choroby, brak

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Charakterystyka populacji	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
	<p>schematy leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> - oporność na leczenie lenalidomidem. 	<p>choroby;</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite; - bezpieczeństwo. 			<ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni: 64%; - liczba linii leczenia: mediana 4 (zakres: 2-12); - oporność na leczenie bortezomibem: 78%. 	<ul style="list-style-type: none"> - otrzymania leczenia: 1; - progresja choroby: 28; - zdarzenia niepożądane: 1; - inne: 5.
Richardson 2013	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat; - nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi; - co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia, w tym lenalidomid i bortezomib. 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki POM; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena odpowiedzi na leczenie; - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - przeżycie całkowite; - bezpieczeństwo. 	Badanie nierandomizowane	H: brak opisu	<p><u>Chorzy w gr. POM 4 mg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: średnia 67,5 lat (zakres: 45-80); - mężczyźni: 71%; - liczba linii leczenia: mediana 6 (zakres: 3-17); - wcześniejsze leczenie lenalidomidem i bortezomibem: 100%; - oporność na leczenie lenalidomidem: 100%. - oporność na leczenie 	<p><u>Chorzy w gr. POM 4 mg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przerwanie leczenia: 12 (86%) - progresja choroby: 5 (36%); - zdarzenia niepożądane: 2 (14%); - wycofanie zgody: 2 (14%); - zgon: 2 (14%).

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Charakterystyka populacji	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
Dimopoulos 2016	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat; - oporność na ostatnio stosowane leczenie; - nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi; - co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia, w tym lenalidomid i bortezomib podawane osobno lub w skojarzeniu. 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ekspozycja na pomalidomid; - ocena odpowiedzi na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - przeżycie wolne od progresji choroby; - przeżycie całkowite; - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; - czas do progresji choroby. 	Badanie nierandomizowane	-	<p>bortezomibem: 71%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: mediana 66 lat (zakres: 37-88); - mężczyźni: 55,9%; - liczba linii leczenia: mediana 5 (zakres: 2-18); - >2 wcześniejsze schematy leczenia: 93,4%; - wcześniejsze leczenie lenalidomidem: 100%; - wcześniejsze leczenie bortezomibem: 100%. 	<p>Przerwanie leczenia: 572 (83,9%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - progresja choroby: 62,2%; - zgon: 7,9%; - zdarzenia niepożądane: 5,9%; - inne przyczyny: 4,8%; - wycofanie zgody: 2,9%; - utrata z obserwacji: <1%.
Leleu 2015	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi; - co najmniej 1 wcześniejszy schemat leczenia; - wcześniejsze leczenie 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do progresji choroby; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo; - ocena odpowiedzi na leczenie; - czas do uzyskania odpowiedzi na 	Badanie nierandomizowane	-	<ul style="list-style-type: none"> - wiek: mediana 59 lat (zakres: 30-80); - liczba linii leczenia: mediana 3 (zakres: 1-10); - wcześniejsze 	<p>Przerwanie leczenia: 36 (72%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - progresja choroby: 25; - toksyczność: 9;

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Charakterystyka populacji	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
	lenalidomidem.	leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - przeżycie całkowite; - przeżycie wolne od zdarzeń; - czas do progresji choroby w odniesieniu do nieprawidłowości cytogenetycznych.			leczenie lenalidomidem: 100%; - oporność na leczenie lenalidomidem: 86%; - wcześniejsze leczenie bortezomibem: 96%; - oporność na leczenie bortezomibem: 56%.	- decyzja sponsora: 1; - zgon: 1.

POM – pomalidomid; DEX – deksametazon.

12.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁵⁹

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1 Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych w skaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapaadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego w skazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2 Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3 Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	
4 Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
charakterystyki badanej populacji,	3.1	
charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
metodyki badań?	3.1	
5 Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6 Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową w skazaną we wniosku,		Tak
zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7 Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	2.2, 5, 6	
wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	12.2	
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
<p>opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, 	4.2.1	
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
wykazu w wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	7	
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego w e wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
Ogólne adnotacje		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo, w tekście	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	14
Tab. 2. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 w Polsce.....	17
Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 w Polsce w podziale na płeć chorych.....	17
Tab. 4. Status finansowania technologii opcjonalnej – deksametazon – na podstawie obwieszczenia MZ.....	22
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 09.12.2016 r.....	27
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 09.12.2016 r.....	27
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 09.12.2016 r.....	27
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 09.12.2016 r.....	27
Tab. 9. Działania niepożądane wg raportu przygotowanego w Ludwig Boltzmann Institute – badanie MM-003.....	32
Tab. 10. Podsumowanie kluczowych wyników badania MM-003.....	34
Tab. 11. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w badaniu MM-003.....	37
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną – badanie MM-003, na podstawie publikacji San Miguel 2013.....	42
Tab. 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – cd.....	43
Tab. 14. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT – badanie MM-003.....	44
Tab. 15. Zestawienia kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badanie MM-003.....	44
Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych włączonych do badania MM-003, na podstawie San Miguel 2013.....	46
Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych badania MM-003, na podstawie San Miguel 2013.....	47
Tab. 18. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli badania MM-003.....	48
Tab. 19. Chorzy, którzy przegrali badanie.....	48
Tab. 20. Przeżycie wolne od progresji choroby – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003.....	51
Tab. 21. Przeżycie całkowite – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003.....	55
Tab. 22. Średnie przeżycie całkowite ekstrapolowane w oparciu o modele parametryczne – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003.....	55
Tab. 23. Czas do progresji – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003.....	57
Tab. 24. Ocena odpowiedzi na leczenie – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003.....	59

Tab. 25. Czas trwania odpowiedzi na leczenie – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003.	60
Tab. 26. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników San Miguel 2013, badanie MM-003: pomalidomid+deksametazon vs deksametazon. Zgony.....	78
Tab. 27. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników San Miguel 2013, badanie MM-003: pomalidomid+deksametazon vs deksametazon. Ciężkie zdarzenia niepożądane.	80
Tab. 28. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników publikacji Dimopoulos 2015, badanie MM-003: pomalidomid+deksametazon vs deksametazon. Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia.....	84
Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników San Miguel 2013, badanie MM-003: pomalidomid+deksametazon vs deksametazon. Działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania badania.....	85
Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników Dimopoulos 2015, badanie MM-003: pomalidomid+deksametazon vs deksametazon. Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania.	85
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników San Miguel 2013, badanie MM-003: pomalidomid+deksametazon vs deksametazon. Pozostałe zdarzenia niepożądane.	87
Tab. 32. Poszerzona analiza bezpieczeństwa – pomalidomid + deksametazon – badanie Leleu 2013.	90
Tab. 33. Poszerzona analiza bezpieczeństwa – pomalidomid + deksametazon vs pomalidomid – badanie Richardson 2014.....	91
Tab. 34. Zdarzenia niepożądane – badanie Sehgal 2015.....	93
Tab. 35. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 mające co najmniej możliwy związek z zastosowanym leczeniem (występujące u >5% chorych w fazie 2 badania) – badanie Baz 2016, grupa B.....	95
Tab. 36. Zdarzenia niepożądane łącznie (wszystkie stopnie, niezależnie od związku z leczeniem, występujące u >15% chorych w fazie 2 badania) – badanie Baz 2016, grupa B.....	95
Tab. 37. Poszerzona analiza bezpieczeństwa – pomalidomid + deksametazon – badanie Richardson 2013.....	96
Tab. 38. Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane (występujące u >10% chorych, N=676) – badanie Dimopoulos 2016.....	98
Tab. 39. Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (występujące u >% chorych, N=50) – badanie Leleu 2015.....	100
Tab. 40. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (N=50) – badanie Leleu 2015.....	100
Tab. 41. EMA – zgłoszenia o podejrzanym działaniu niepożądanych u osób stosujących pomalidomid (dane na listopad 2016).....	111
Tab. 42. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	125
Tab. 43. Krytyczna ocena badania MM-003, na podstawie San Miguel 2013.....	134
Tab. 44. Krytyczna ocena opracowania Nachtnebel 2013.....	135
Tab. 45. Krytyczna ocena opracowania pCODR 2014.....	136

Spis rycin

Rysunek 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2018 w Polsce.....	19
Rysunek 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2014-2018 w Polsce.....	20
Rysunek 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych.9.....	20
Rysunek 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych.9.....	21
Rysunek 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych – pomalidomid w III i dalszych liniach leczenia szpiczaka mnogiego (diagram QUOROM/PRISMA).....	40
Rysunek 6. Przeżycie wolne od progresji w 10-miesięcznej obserwacji MM-003 – analiza w populacji ITT oraz w podgrupach (za San Miguel 2013).....	53
Rysunek 7. Przeżycie całkowite w 10-miesięcznej obserwacji MM-003 – analiza w populacji ITT oraz w podgrupach (za San Miguel 2013).....	56
Rysunek 8. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Użyteczność zdrowia, zgodnie z publikacją Song 2015.....	62
Rysunek 9. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Zdrowie ogólne, zgodnie z publikacją Song 2015.....	63
Rysunek 10. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Funkcjonowanie fizyczne, zgodnie z publikacją Song 2015.....	64
Rysunek 11. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Funkcjonowanie emocjonalne, zgodnie z publikacją Song 2015.....	65
Rysunek 12. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Funkcjonowanie emocjonalne, zgodnie z publikacją Song 2015.....	66
Rysunek 13. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Ból, zgodnie z publikacją Song 2015.....	67
Rysunek 14. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Objawy choroby, zgodnie z publikacją Song 2015.....	68
Rysunek 15. Wyniki analizy przekrojowej: średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej. Skutki uboczne, zgodnie z publikacją Song 2015.....	69
Rysunek 16. Istotna klinicznie poprawa jakości życia zgodnie z publikacją Weisel 2015.....	71
Rysunek 17. Najlepsza jakość życia zgodnie z publikacją Weisel 2015 – cz. 1.....	72
Rysunek 18. Najlepsza jakość życia z podziałem na „przed progresją” i „po progresji” zgodnie z publikacją Weisel 2015 – cz. 1.....	73
Rysunek 19. Najlepsza jakość życia z podziałem na „przed progresją” i „po progresji” zgodnie z publikacją Weisel 2015 – cz. 2.....	74
Rysunek 20. Czas do pierwszego znaczącego pogorszenia jakości życia zgodnie z publikacją Weisel 2015.....	76

Piśmiennictwo

- ¹ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- ² Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 rok. Jamroziak K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_nowotw_z_kom_plazmatycznych.pdf [dostęp 01.09.2016 r.]
- ³ Jurczynski A. Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego. Kraków 2011.
- ⁴ Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:25-35.
- ⁵ Bird J, Owen R, D'Sa S, Snowden J, Pratt G, Littlewood T, Ashcroft J, Yong K, Cook G, Feyler S, Davies F, Morgan G, Cavenagh J, Low E, Behrens J. British Committee for Standards in Haematology (BCSH) in conjunction with the UK Myeloma Forum (UKMF). Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. January 2012.
- ⁶ Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, Chanan-Khan A. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol.* 2012 Apr 26.
- ⁷ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 3.2017. <http://www.nccn.org> [dostęp 08.12.2016 r.]
- ⁸ Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.
- ⁹ Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych-c90/> [dostęp 04.08.2016 r.]
- ¹⁰ Raporty na podstawie danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. <http://85.128.14.124/krn/> [dostęp 03.08.2016 r.]
- ¹¹ Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów, rok 2015; <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogGP.aspx> [dostęp 03.08.2016 r.]
- ¹² Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2016 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-25-pazdziernika-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2016-r/> [dostęp 12.12.2016 r.]
- ¹³ Jadad AR, Moher RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.

- ¹⁴ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- ¹⁵ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ¹⁶ Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment; Nachtnebel A (2013): Pomalidomide (Pomalidomide Celgene/Pomalyst®) for the ≥ 3rd-line therapy of patients with relapsed and refractory multiple myeloma. DSD: Horizon Scanning in Oncology 39.
- ¹⁷ CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Pomalidomide (Pomalyst) for Multiple Myeloma. July 31, 2014.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-cgr.pdf> [dostęp 02.09.2016 r.]
- ¹⁸ San Miguel J, Weisel K, Moreau P i wsp. 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 (11): 1055-1066.
- ¹⁹ Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, Spencer A, Knop S, Bahlis NJ, Renner C, Yu X, Hong K, Sternas L, Jacques C, Zaki MH, San Miguel JF. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica.* 2015 Oct;100(10):1327-33.
- ²⁰ San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, Renner C, Bahlis NJ, Yu X, Teasdale T, Sternas L, Jacques C, Zaki MH, Dimopoulos MA. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2015 Oct;100(10):1334-9.
- ²¹ Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K, Facon T, Delforge M, Oriol A, Zaki M, Yu X, Sternas L, Jacques C, Akehurst R, Offner F, Dimopoulos MA. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *Br J Haematol.* 2015 Mar;168(6):820-3.
- ²² Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Monzini MS, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2015 Feb;100(2):e63-7.
- ²³ Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, Lacy MQ, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Knop S, Yu X, Hong K, Sternas L, Jacques C, Zaki MH, San Miguel J. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone

in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016 Jul;101(7):872-8.

²⁴ Moreau P, Weisel KC, Song KW, Gibson CJ, Saunders O, Sternas LA, Hong K, Zaki MH, Dimopoulos MA. Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS). *Leuk Lymphoma*. 2016 May 13:1-8.

²⁵ Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Gibson CJ, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Sep;15(9):519-30.

²⁶ ██████████ Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2016.

²⁷ Leleu X, Attal M, Arnulf B i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood*. 2013; 121 (11): 1968-1975.

²⁸ Richardson PG, Siegel DS, Vij R i wsp. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014; 123 (12): 1826-1832.

²⁹ Sehgal K, Das I, Zhang L, Verma R, Deng Y, Kocoglu M, Vasquez J, Koduru S, Ren Y, Wang M, Couto S, Breider M, Hansel D, Seropian S, Cooper D, Thakurta A, Yao X, Dhodapkar KM, Dhodapkar MV. Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets. *Blood*. 2015 Jun 25;125(26):4042-51.

³⁰ Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, Wolf JL, Mahindra A, Chari A, Sullivan DM, Nardelli LA, Lau K, Alsina M, Jagannath S. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*. 2016 May 26;127(21):2561-8.

³¹ Richardson PG, Siegel D, Baz R i wsp. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood*. 2013; 21 (11): 1961-1967.

³² Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, Weisel KC, Oriol A, Hansson M, Vacca A, Blanchard MJ, Goldschmidt H, Doyen C, Kaiser M, Petrini M, Anttila P, Cafo AM, Raymakers R, San-Miguel J, de Arriba F, Knop S, Röellig C, Ocio EM, Morgan G, Miller N, Simcock M, Peluso T, Herring J, Sternas L, Zaki MH, Moreau P. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016 Jul 28;128(4):497-503.

³³ Leleu X, Karlin L, Macro M, Hulin C, Garderet L, Roussel M, Arnulf B, Pegourie B, Kolb B, Stoppa AM, Brechiniac S, Marit G, Thielemans B, Onraed B, Mathiot C, Banos A, Lacotte L, Tiab M, Dib M, Fuzibet JG, Petillon MO, Rodon P, Wetterwald M, Royer B, Legros L, Benboubker L, Decaux O, Escoffre-Barbe M, Caillot D, Femand JP, Moreau P, Attal M, Avet-Loiseau H, Facon T; Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple

myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1411-7.

³⁴ URPL. Nowe, ważne zalecenia - określenie nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem.

http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/pomalidomide%20IMNOVID%20PSUSA-00010127-201508%20DHPC_PL_final.pdf [dostęp 09.12.2016 r.]

³⁵ URPL. Nowe, ważne zalecenia - określenie nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem.

http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Imnovid_Prezes_Acc_DDL_IV_2016.pdf [dostęp 09.12.2016 r.]

³⁶ URPL. Komunikat dotyczący programu zapobiegania ciąży.

http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Celgene_DDL_2014_02_Pomalidomid.pdf [dostęp 09.12.2016 r.]

³⁷ EMA/245297/2013 Rev.36 List of medicinal products under additional monitoring. 29 November 2016. Last updated: 29.11.2016.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicines_under_additional_monitoring/2013/04/WC500142453.pdf [dostęp 09.12.2016 r.]

³⁸ EMA. Aneks. Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego, konieczne do wdrożenia przez państwa członkowskie;

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/002682/WC500147719.pdf [dostęp 09.12.2016 r.]

³⁹ EMA/540982/2013. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa;

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002682/WC500147720.pdf [dostęp 09.12.2016 r.]

⁴⁰ EMA. European database of suspected adverse drug reaction reports.

<http://www.adrreports.eu/en/index.html> [dostęp 09.12.2016 r.]

⁴¹ FDA news release; Pomalyst approval for multiple myeloma;

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm338895.htm> [dostęp 09.12.2016 r.]

⁴² FDA. Pomalidomide.

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm339286.htm> [dostęp 09.12.2016 r.]

⁴³ FDA, Pomalyst® (pomalidomide). Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS);

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM339450.pdf> [dostęp 09.12.2016 r.]

⁴⁴ FDA. Highlights of prescribing information. Pomalidomide.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204026s005s006s008lbl.pdf [dostęp 09.12.2016 r.]

⁴⁵ FDA. Pomalyst (pomalidomide) Capsules. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). June 2016.

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm446484.htm> [dostęp 09.12.2016 r.]

⁴⁶ Jurczyszyn A, Legieć W, Helbig G, Hus M, Kyrz-Krzemień S, Skotnicki AB. New drugs in multiple myeloma - role of carfilzomib and pomalidomide. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014;18(1):1-5.

⁴⁷ Jurczyszyn A, Usnarska-Zubkiewicz L, Engel A, Butrym A, Mazur G, Skotnicki AB. POMALIDOMID – nowy immunomodulujący lek w terapii szpiczaka plazmocytoowego. *Acta Haematologica Polonica* 2014;45:171-8.

⁴⁸ Summers BB, Cole SW, Olin JL. Pomalidomide for the management of refractory multiple myeloma. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Sep 1;71(17):1443-8.

⁴⁹ Europejska Agencja Leków; podstawy prawne nadawania statusu leku sierocego – Dyrektywy i Komunikaty Komisji Europejskiej;

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000552.jsp&mid=WC0b01ac058061ecb7 [dostęp 09.12.2016 r.]

⁵⁰ Committee for Orphan Medicinal Products. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorization *Imnovid (pomalidomide)* for the treatment of multiple myeloma. EMA/351975/2013 Rev.1;

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2013/08/WC500147876.pdf [dostęp 09.12.2016 r.]

⁵¹ Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Usnarska-Zubkiewicz L, Stella-Hołowicka B, Walewski J, Charliński G, Jędrzejczak WW, Wiater E, Lech-Marańda E, Dytfeld D, Komarnicki M, Jamroziak K, Robak T, Jurczyszyn A, Mańko J, Skotnicki A, Giebel S, Hus I, Czepko R, Meder J, Małkowski B, Giannopoulos K. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2015. *Acta Haematol Pol*. 46 (2015): 159-211.

⁵² Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Pomalidomide for the treatment of multiple myeloma. EMA/COMP/474084/2009 Rev.3; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006131.pdf [dostęp 09.12.2016 r.]

⁵³ Haute Autorité de Santé (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/imnovid_en_ct13215_val.pdf [dostęp 09.12.2016 r.]

⁵⁴ PBAC. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting. Pomalidomide. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/pomalidomide-psd-11-2014.pdf> [dostęp 09.12.2016 r.]

⁵⁵ PBAC. Public Summary Document – March 2016 PBAC Meeting. Pomalidomide. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/pomalidomide-psd-march-2016.pdf> [dostęp 09.12.2016 r.]

⁵⁶ Scottish Medicines Consortium. Resubmission. Pomalidomide 1mg, 2mg, 3mg and 4mg hard capsules (*Imnovid®*) SMC No. (972/14). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pomalidomide_Imnovid_RESUBMISSION_FINAL_Nov_2014_for_website.pdf [dostęp 09.12.2016 r.]

⁵⁷ CADTH. pCODR Expert Review Committee (pERC). Final recommendation. Pomalidomide. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-rec.pdf> [dostęp 09.12.2016 r.]

⁵⁸ AWMSG. pomalidomide (Imnovid®). Reference No. 2590. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2590> [dostęp 09.12.2016 r.]

⁵⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.