

Lenalidomid (Revlimid®)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawracającym lub opornym na
leczenie chłoniakiem z komórek
płaszczka

Analiza kliniczna

Warszawa, 2018

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe	13
1 Cel raportu	14
2 Analiza problemu decyzyjnego	15
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	16
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	18
3 Metody	20
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	20
3.1.1 Kryteria włączenia	20
3.1.2 Kryteria wykluczenia	21
3.2 Źródła danych	22
3.3 Strategia wyszukiwania badań	22
3.3.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu	22
3.3.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL	25
3.4 Selekcja informacji	28
3.5 Ocena wiarygodności badań	28
3.6 Strategia ekstrakcji danych	29
3.7 Analiza statystyczna	29
4 Wyniki przeglądu systematycznego	31
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	31
4.1.1 Parrott 2018	31
4.1.2 Njue 2015	32
4.1.3 Ocena jakości badań wtórnych	33
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	35
4.2.1 Metody badań randomizowanych	38
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	42
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	44
4.2.4 Charakterystyka populacji	45
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	49
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania	49
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	52
5 Analiza skuteczności klinicznej	53
5.1 Lenalidomid vs „wybór lekarza”	53
5.1.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)	58

5.1.2	Odpowiedź na leczenie	60
5.1.2.1	Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR).....	60
5.1.2.2	Całkowita odpowiedź (CR) i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (CRu)....	62
5.1.2.3	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR).....	64
5.1.2.4	Choroba stabilna (SD)	65
5.1.2.5	Progresja choroby (PD).....	66
5.1.2.6	Zmiana objętości nowotworu.....	68
5.1.3	Czas do wystąpienia zdarzenia.....	69
5.1.3.1	Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR).....	69
5.1.3.2	Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (BR).....	70
5.1.3.3	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	71
5.1.3.4	Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)	71
5.1.4	Przeżycie całkowite (OS)	72
5.1.5	Jakość życia	74
6	Analiza bezpieczeństwa.....	78
6.1	Lenalidomid vs „wybór lekarza”	78
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	81
6.1.2	Hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	81
6.1.2.1	Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2.....	82
6.1.2.2	Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4	84
6.1.3	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane	86
6.1.3.1	Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2	87
6.1.3.2	Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.....	91
7	Analiza efektywności praktycznej.....	94
7.1	Stefani 2018	96
7.2	Zinzani 2015	98
7.3	MCL-004	101
7.4	Ocena jakości badań	103
8	Analiza badań dodatkowych.....	105
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	108
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 108	
9.2	Europejska Agencja Leków	109
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	110
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	110
10	Ograniczenia.....	113
11	Dyskusja	115
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań	121
13	Wnioski.....	129

14 Aneks	131
14.1 Wyniki wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL	131
14.2 Arkusz oceny badania wg Jadad	132
14.3 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane	133
14.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2	135
14.5 Spis badań włączonych	140
14.6 Spis badań wykluczonych	143
14.7 Kwestionariusz stosowany w badaniu pierwotnym	145
14.8 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych	146
14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami	149
Spis rysunków	151
Spis tabel	153
Bibliografia	157

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
BR	czas do najlepszej odpowiedzi (ang. <i>time to best response</i>)
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>) i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu, ang. <i>unconfirmed complete response</i>)
CRu	niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>unconfirmed complete response</i>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>)
DLBCL	chłoniak z rozrostu dużych komórek B
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FL	chłoniak grudkowy
FR	czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to first response</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
LEN	lenalidomid
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MPI	<i>Mantle cell lymphoma International Prognostic Index</i>
MONO	monoterapia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NE	nie oszacowano (ang. <i>not estimated</i>)
NHL	chłoniak nieziarniczy (ang. <i>non-hodgkin's lymphoma</i>)
N₁	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N₂	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>)
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response</i>)
ORR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PO	doustnie (łac. <i>per os</i>)
POLI	polichemioterapia
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)

RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SR	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
TL	chłoniak transformowany
TTP	czas do wystąpienia progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. lekami stosowanymi w ramach wyboru lekarza.

Z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia wiodącego schematu leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL oraz po uwzględnieniu opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016), uznano, że odpowiednim komparatorem dla lenalidomidu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą powinny być dowolne leki stosowane w ramach wyboru lekarza („wybór lekarza”).

W opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016) „wybór lekarza” powinien odzwierciedlać polską praktykę kliniczną, a więc głównie schematy polichemioterapii. Dopuszczalne są zarówno mono- jak i polichemioterapie, choć częściej wymieniane są polichemioterapie, a monoterapie najczęściej dotyczą leków nowych, nietestowanych w kombinacjach z innymi lekami.

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z chłoniakiem z komórek płaszczą wykazano, że najczęściej stosowanymi terapiami w Polsce (odsetek chorych wskazany przez ekspertów >5,0%) są:



Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)

oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz skali Cochrane, jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2, natomiast jakość badań obserwacyjnych za pomocą skali NICE. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 22 listopada 2018 r. (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination).

W niniejszej analizie skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo lenalidomidu oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanego badania klinicznego oraz na podstawie opracowań wtórnych.

Analizę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa lenalidomidu przeprowadzono na podstawie badań obserwacyjnych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. lekami stosowanymi w ramach wyboru lekarza.

Do dnia 22 listopada 2018 r. w bazach Pubmed, Embase i Cochrane zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące **lenalidomid w monoterapii vs monoterapia stosowana w ramach „wyboru lekarza”** w populacji chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą (badanie MCL-002, SPRINT, 2 publikacje + 9 abstraktów).

Z uwagi na bezpośrednie porównanie lenalidomidu jedynie z monoterapią stosowaną w ramach wyboru lekarza, w analizie poszukiwano badań randomizowanych, w których stosowano monoterapię lub polichemioterapię w ramach wyboru lekarza. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania randomizowane, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w ramach wyboru lekarza w terapii chłoniaka z komórek płaszczą - badanie MCL-002, SPRINT (publikacje Tmeny 2016 i Arcaini 2018; wcześniej zidentyfikowane) i badanie Hess 2009. W obu badaniach w ramach wyboru lekarza stosowano monoterapię.

Z uwagi na brak odnalezionych randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie polichemioterapii w ramach wyboru lekarza (badanie Hess 2009 zostało ostatecznie wykluczone z analizy, ponieważ dotyczy porównania monoterapii temsirolimusem vs monoterapii w ramach wyboru lekarza) w analizie przedstawiono jedynie bezpośrednie porównanie lenalidomidu z monoterapią stosowaną w ramach wyboru lekarza (badanie MCL-002, SPRINT). Tym samym wybór lekarza z badania nie w pełni pokrywa schematy wskazane przez ekspertów klinicznych i jest to zidentyfikowane ograniczenie analizy.

Badanie MCL-002 (SPRINT) to wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie II fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu **w monoterapii (ramię lenalidomidu) z monoterapią lekiem wybranym przez badacza/lekarza** (rytuksymab, gemcytabina, chlorambucyl, cytarabina i fludarabina), u pacjentów z MCL opornym na leczenie lub z jednym, dwoma lub trzema nawrotami.

W badaniu tym lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg raz na dobę, przez pierwszych 21 dni (D1 do D21) każdego powtarzanego 28-dniowego cyklu, aż do uzyskania poprawy lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Mediana okresu obserwacji wynosiła 15,9 miesiąca (publikacja główna Trneny 2016) oraz 41,3 miesiąca (publikacja Arcaini 2018; wyniki dla poszczególnych punktów końcowych).

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lenalidomidu w porównaniu z „wybozem lekarza”, na podstawie badania MCL-002 (SPRINT) wykazała:

Analiza skuteczności klinicznej:

- **Przeżycie wolne od progresji (PFS)**
 - **Ocena niezależnej komisji:** stosowanie LEN związane było z istotnie statystycznym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (mediana: 8,7 miesiąca [95%CI: 5,5; 12,1] vs 5,2 miesiąca [95%CI: 3,7; 6,9], HR=0,61 [95%CI: 0,44-0,84], p=0,004;
 - **Ocena badaczy:** stosowanie LEN związane było z istotnie statystycznym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza: mediana 8,6 miesiąca [95%CI: 5,6; 12,1] vs 5,4 miesiąca [95%CI: 3,6; 7,7]);
 - Wyniki przedłużonej obserwacji (publikacja Arcaini 2018, mediana okresu obserwacji 41,3 mies.) wykazały, że stosowanie LEN związane było z istotnie statystycznym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (ocena badaczy, mediana 8,6 miesiąca [95%CI: 5,6; 12,1] vs 5,4 miesiąca [95%CI: 3,6; 7,7]; HR=0,65 [95%CI: 0,47; 0,84], p=0,006).
- **Odpowiedź na leczenie:**
 - **Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)**
 - **Ocena niezależnej komisji:** istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie LEN: OR=5,56 [95%CI: 2,61; 11,84], p<0,00001, RD=0,29 [95%CI: 0,19; 0,39], p<0,00001, NNT_{15,9 mies.}=4 [95%CI: 3; 6];
 - **Ocena badaczy:** istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie LEN: OR=2,90 [95%CI: 1,60; 5,25], p=0,0004; RD=0,23 [95%CI: 0,12; 0,35], p<0,0001, NNT_{15,9 mies.}=5 [95%CI: 3; 9].
 - Wyniki przedłużonej obserwacji (publikacja Arcaini 2018, mediana okresu obserwacji 41,3 mies.) wykazały istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie grupie

lenalidomidu w porównaniu z „wybozem lekarza” (ocena badaczy: OR=3,87 [95%CI: 1,57; 9,56], p=0,003; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,24], p=0,0002, NNT_{41,3 mies.} =7 [95%CI: 5; 14]).

- **Całkowita odpowiedź (CR) i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (CRu)**
 - **Ocena niezależnej komisji:** istotnie statystycznie większe odsetki chorych z całkowitą odpowiedzią i całkowitą niepotwierdzoną odpowiedzią na leczenie w grupie LEN w porównaniu z „wybozem lekarza” dla parametru bezwzględnego, natomiast w odniesieniu do parametru względnego wyniki były porównywalne: OR=8,84 [95%CI: 0,50; 155,02]; p=ns; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08]; p=0,01; NNT_{15,9 mies.} =22 [95%CI: 12; 94];
 - **Ocena badaczy:** wyniki porównywalne w grupach LEN i wyboru lekarza: OR=1,38 [95%CI: 0,56; 3,44]; p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,05; 0,10]; p=ns; NNT_{15,9 mies.} =na.
- **Przeżycie całkowite (OS)**
 - **Ocena niezależnej komisji:** stosowanie LEN związane było z dłuższym przeżyciem całkowitym chorych niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (mediana: 27,9 miesiąca [95%CI: 20,0; 36,9] vs 21,2 miesiąca [95%CI: 16,0; 28,9], HR=0,89 [95%CI: 0,62-1,28], p=0,45;
 - **Brak istotności statystycznej wyników spowodowany był możliwością zmiany terapii u chorych w grupie kontrolnej na lenalidomid w momencie progresji choroby (39 z 84 chorych [46%] w grupie kontrolnej było leczonych lenalidomidem);**
 - Wyniki przedłużonej obserwacji (publikacja Arcaini 2018, mediana okresu obserwacji 41,3 mies.) wykazały, że stosowanie LEN związane było z dłuższym przeżyciem całkowitym chorych niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (ocena badaczy, mediana 27,7 miesiąca [95%CI: 22,6; 35,2] vs 21,1 miesiąca [95%CI: 16,0; 31,6]; HR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,18], p=0,163).
- **Jakość życia**
 - Na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) w grupie pacjentów przyjmujących LEN zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych u których odnotowano znaczącą klinicznie poprawę w przypadku:
 - Funkcji fizycznych: OR=3,50 [95%CI: 1,49; 8,18]; p=0,003; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,25]; p=0,0004; NNT_{15,9 mies.} =7 [95%CI: 5; 15],
 - Bólu: OR=1,92 [95%CI: 1,00; 3,67]; p=0,047; RD=0,12 [95%CI: 0,01; 0,22]; p=0,03; NNT_{15,9 mies.} =9 [95%CI: 5; 114],

- Problemów finansowych (wynik istotny statystycznie tylko dla parametru bezwzględnego): OR=2,20 [95%CI: 0,97; 5,02]; p=ns; RD=0,09 [95%CI: 0,01; 0,18]; p=0,03; NNT_{15,9 mies.}=11 [95%CI: 6; 143].
 - W odniesieniu do pozostałych domen wyniki były porównywalne w obu grupach LEN i wyboru lekarza.

Analiza bezpieczeństwa:

- **Zdarzenia niepożądane łącznie**
 - Zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie LEN w porównaniu z wyborem lekarza: OR=3,42 [95%CI: 1,87; 6,25]; p<0,0001; RD=0,24 [95%CI: 0,12; 0,36]; p=0,0001; NNH_{15,9 mies.}=4 [95%CI: 2; 8].
- **Hematologiczne zdarzenia niepożądane**
 - **Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4**
 - Częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 była porównywalna w obu grupach.
- **Niehematologiczne zdarzenia niepożądane**
 - **Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4**
 - Częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 była porównywalna w grupach LEN i preparatu w ramach „wyboru lekarza” za wyjątkiem:
 - Biegunki - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości występowania biegunki w obu grupach: OR=6,72 [95%CI: 0,37; 120,76]; p=ns; RD=0,04 [95%CI: 0,00; 0,07]; p=0,04; NNH_{15,9 mies.}=27 [95%CI: 14; 408].

Wnioski

W przypadku porównania monoterapii LEN vs monoterapia w ramach „wyboru lekarza” wykazano przewagę w zakresie następujących punktów końcowych:

- przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR),
- całkowitej odpowiedzi (CR) i całkowitej niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie (CRu),
- częściowej odpowiedzi na leczenie (PR),
- zmiany objętości nowotworu,
- jakości życia.

Stosowanie lenalidomidu związane było także z mniejszymi medianami w zakresie:

- czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR),
- czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (BR).

Stosowanie lenalidomidu związane było także z dłuższym przeżyciem całkowitym chorych niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza. Brak istotności statystycznej wyniku spowodowany był możliwością zmiany terapii u chorych w grupie kontrolnej na lenalidomid w momencie progresji choroby (39 z 84 chorych [46%] w grupie kontrolnej było leczonych lenalidomidem) oraz gorszymi wynikami przed rozpoczęciem badania w grupie lenalidomidu, między innymi związanymi ze znaczną objętością guza (ang. *high tumor disease*).

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu zidentyfikowane w ramach włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku (ChPL Revlimid).

Powyższe wyniki porównania stosowania lenalidomidu dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad preparatami stosowanymi w ramach wyboru lekarza.

Ponadto w zidentyfikowanych badaniach oceniających efektywność praktyczną, lenalidomid był lekiem dobrze tolerowanym przy skuteczności odpowiadającej skuteczności obserwowanej w randomizowanym badaniu klinicznym w porównywalnych populacjach.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, lenalidomid w leczeniu pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do preparatów z wyboru lekarza, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania. Z uwagi na brak dostępu do ibrutynibu oraz temsirolimusu w Polsce (brak refundacji), a więc innych terapii celowanych rekomendowanych wraz z lenalidomidem w najnowszych wytycznych ESMO oraz rekomendacjach europejskiej grupy ekspertów, lenalidomid może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

Słowa kluczowe

lenalidomid, chłoniak z komórek płaszczka, analiza kliniczna

1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. lekami stosowanymi w ramach wyboru lekarza.

Z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia wiodącego schematu leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL oraz po uwzględnieniu opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016), uznano, że **odpowiednim komparatorem dla lenalidomidu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka powinny być leki stosowane w ramach wyboru lekarza („wybór lekarza”)**.

W opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016) „**wybór lekarza” powinien odzwierciedlać polską praktykę kliniczną, a więc głównie schematy polichemioterapii.** Dopuszczalne są zarówno mono- jak i polichemioterapie, choć częściej wymieniane są polichemioterapie, a monoterapie najczęściej dotyczą leków nowych, nietestowanych w kombinacjach z innymi lekami.

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka wykazano, że najczęściej stosowanymi terapiami w Polsce (odsetek chorych wskazany przez ekspertów >5,0%) są:

[REDACTED]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz opis i wyniki badania ankietowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDACTED] *Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018*).

2 Analiza problemu decyzyjnego

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

██████████ *Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018.* Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu 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 nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą
Interwencja (I)	lenalidomid
Komparator (C)	leki stosowane w ramach wyboru lekarza
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>), • odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> o obiektywna odpowiedź na leczenie (OR, ang. <i>objective response</i>), o całkowita odpowiedź (CR, ang. <i>complete response</i>) i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu, ang. <i>unconfirmed complete response</i>), o częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. <i>partial response</i>), o choroba stabilna (SD, ang. <i>stable disease</i>), o progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>), o zmiana objętości nowotworu. • czas do wystąpienia zdarzenia: <ul style="list-style-type: none"> o czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR, ang. <i>time to first response</i>), o czas do najlepszej odpowiedzi (BR, ang. <i>time to best response</i>), o czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>), o czas do wystąpienia progresji choroby (TTP, ang. <i>time to progression</i>). • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>), • jakość życia. <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • hematologiczne zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> o poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, o poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, • niehematologiczne zdarzenia niepożądane:

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> o poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, o poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • badania wtórne, • badania oceniające efektywność praktyczną.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Częstość zachorowań na chłoniaki nieziamicze jest 3-5 razy większa od częstości zachorowań na chłoniaka Hodgkina i stale rośnie (Słomkowski 2003). Chłoniaki nie-Hodgkina (ICD-10: C82-85) są ósmą przyczyną zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i jedenastą u kobiet. Szacuje się, że chłoniaki te diagnozuje się rocznie u ponad 350 000 osób. Liczba zgonów wynosi około 200 000. Chłoniaki nie-Hodgkina stanowią około 3% zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe u mężczyzn i 2,5% u kobiet. Około 40% zachorowań notuje się w krajach Ameryki Północnej i Unii Europejskiej (Krajowy Rejestr Nowotworów - chłoniak nie-Hodgkina).

Najwyższe współczynniki zachorowalności notuje się w USA, Australii i Europie Zachodniej (powyżej $10/10^5$). W Europie Środkowej zachorowalność utrzymuje się na poziomie około $4/10^5$. Najniższa zachorowalność charakteryzuje środkową i południowo-wschodnią Azję ($<3/10^5$). W Europie najniższą częstość obserwuje się na Bałkanach i w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce (Krajowy Rejestr Nowotworów - chłoniak nie-Hodgkina).

Udział chłoniaków nie-Hodgkina w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi około 2% u obu płci. Większość zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina występuje u osób między szóstą a ósmą dekadą życia (około 70% u obu płci). Chłoniaki nie-Hodgkina najczęściej występują w ósmej dekadzie życia, ale częstość ich występowania zaczyna wzrastać po 50 roku życia (Krajowy Rejestr Nowotworów - chłoniak nie-Hodgkina).

W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina była niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) o około 45% u obu płci, natomiast umieralność - niższa niż średnia dla Unii Europejskiej u mężczyzn ($2,8/10^5$ wobec $3,6/10^5$) i u kobiet ($1,8/10^5$ wobec $2,2/10^5$) (Krajowy Rejestr Nowotworów - chłoniak nie-Hodgkina).

Zgodnie z danymi Globocan 2012 szacowana liczba nowych chorych rocznie z chłoniakami nieziamiczymi w Polsce wynosi 2 659, a standaryzowany współczynnik zapadalności równy jest $4,3/100\ 000$ (Globocan 2012).

Chłoniak z komórek płaszczą jest chorobą rzadką ($0,3/10\ 000$ osób w Unii Europejskiej) (EMA opinion on orphan designation MCL), sklasyfikowaną w rejestrze Orphanet (nr w klasyfikacji Orphanet: ORPHA52416) (Orphanet). Współczynnik standaryzowany zachorowań na chłoniaka z komórek płaszczą wynosi $2-3/10^5$, co stanowi 5-10% nowych zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina. MCL występuje ze znaczną przewagą zachorowań u mężczyzn (M:K = 3-4:1), z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 68 lat (Walewski 2013, Zalecenia PTOK 2013).

W związku z brakiem kodu dedykowanego pacjentom z chłoniakiem z komórek płaszczka w obowiązującej w Polsce wersji klasyfikacji ICD-10 (wersja z 2008 r.) pacjenci z MCL klasyfikowani są do jednego z dwóch kodów: C83.1 lub C85.7. Aktualna wersja klasyfikacji ICD-10 WHO z 2016 r. posiada kod dedykowany chłoniakowi z komórek płaszczka - „C83.1. Mantle Cell Lymphoma”. Jednak w Polsce w ramach kodu C83.1 nie jest możliwe podawanie rytuksymabu, który wchodzi w skład większości schematów chemioterapii podawanych pacjentom z MCL. Podawanie rytuksymabu jest możliwe w przypadku pacjentów klasyfikowanych do kodu C85.7. Na tej podstawie można przypuszczać, że większość chorych z MCL jest klasyfikowana do rozpoznania C85.7 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016, AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Zentiva 2018).

Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów kwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.1 i C85.7, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Imbruvica, uwzględniono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Liczba pacjentów kwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.1 i C85.7 leczonych w ramach katalogu chemioterapii wg danych NFZ w latach 2012-2016 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016).

Rok	Liczba pacjentów wg identyfikatora C83.1	Liczba pacjentów wg identyfikatora C85.7
2012	257	2 540
2013	226	3 098
2014	206	3 712
2015	190	4 258
2016*	134	3 621

* brak danych dotyczących okresu obserwacji chorych w roku 2016.

Opinia ekspertów klinicznych dotycząca klasyfikacji pacjentów z MCL do kodu ICD-10 zawarta w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu leczniczego Zentiva z 2018 roku potwierdza, że pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka kwalifikowani są do kodu C85.7 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Zentiva 2018). Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) kwalifikowanych do kodu ICD-10: C85.7, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Zentiva, uwzględniono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C85.7 (jako rozpoznanie główne) wg danych NFZ w latach 2012 - 2017 z podziałem na lata oraz łącznie (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Zentiva 2018).

Rok	Liczba pacjentów wg identyfikatora C85.7
2012	2 025
2013	2 556
2014	3 091
2015	3 698
2016	4 301
2017	4 901
Łącznie*	10 362

* łączna wartość za lata 2012 - 2017 jest mniejsza niż suma poszczególnych lat ze względu na uwzględnienie w łącznej wartości wyłącznie niepowtarzających się numerów PESEL

Chłoniak z komórek płaszczą jest jedną z najbardziej problematycznych chorób nowotworowych układu limfoidalnego ze względu na ograniczoną skuteczność dostępnych metod leczenia, mimo znaczącej poprawy przeżycia chorych w ostatnich latach (mediana przeżycia całkowitego 4-5 lat). Ponadto MCL występuje głównie po 65. roku życia (mediana wieku 60-70), zatem wiek i choroby współistniejące powodują ograniczenie możliwości zastosowania bardziej intensywnego leczenia (Walewski 2013).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C (Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) - odpowiednio w rozpoznaniu C83.1 oraz C85.7 - są następujące substancje czynne:

- asparaginaza,
- bendamustyna,
- bleomycyna,
- karboplatyna,
- chlorambucyl,
- cisplatyna,
- kładrybina,
- cyklofosfamid,
- cytarabina,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- fludarabina,
- gemcytabina,
- hydroksykarbamid,
- idarubicyna (tylko w rozpoznaniu C85.7),
- ifosfamid,
- interferon alfa-2a (tylko w rozpoznaniu C85.7),

- melfalan,
- merkaptopuryna,
- metotreksat,
- mitoksantron,
- pegaspargaza,
- pleryksafor,
- rytuksymab (tylko w rozpoznaniu C85.7),
- tiotepa,
- tioguanina,
- winblastyna,
- winkrystyna.

Dodatkowo, w szerszym niż wnioskowane wskazaniu, w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, w ramach programu lekowego „piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)” refundowany jest piksantron, a w ramach programu lekowego „leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)” refundowany jest rytuksymab.

Poszczególne preparaty refundowane w rozpoznaniu C83.1 oraz C85.7, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX *Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018*).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.

Interwencja (I):

- lenalidomid (Revlimid®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Komparatory (C):

- leki stosowane w ramach wyboru lekarza (bez ograniczeń do substancji czynnej, stosowanych schematów i dawkowania).

Punkty końcowe (O):

w ramach oceny skuteczności:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*),
- odpowiedź na leczenie:
 - obiektywna odpowiedź na leczenie (OR, ang. *objective response*),
 - całkowita odpowiedź (CR, ang. *complete response*) i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu, ang. *unconfirmed complete response*),
 - częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*),
 - choroba stabilna (SD, ang. *stable disease*),
 - progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*),
 - zmiana objętości nowotworu.
- czas do wystąpienia zdarzenia:
 - czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR, ang. *time to first response*),
 - czas do najlepszej odpowiedzi (BR, ang. *time to best response*),
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*),
 - czas do wystąpienia progresji choroby (TTP, ang. *time to progression*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- jakość życia.

w ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- hematologiczne zdarzenia niepożądane:
 - poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2,
 - poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4,
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane:
 - poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2,
 - poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

Rodzaj badań:

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

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

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie lenalidomidu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą). Ponadto nie prowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających.

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, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo lenalidomidu w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

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

Dodatkowo poszukiwano **badań pierwotnych dla komparatora (wyboru lekarza)**, tj. leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL.

Do systematycznego przeglądu piśmiennictwa dla komparatora włączano badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- dotyczyły populacji chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą,
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia lenalidomidem.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 22 listopada 2018 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 22 listopada 2018 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 22 listopada 2018 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia z datą odcięcia 22 listopada 2018 r.

Powyższe bazy danych przeszukano również pod kątem badań pierwotnych dla komparatora dnia 22 listopada 2018 roku.

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, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

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

3.3 Strategia wyszukiwania badań

3.3.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 22 listopada 2018 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania lenalidomidu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 22.11.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	"Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]	2 706
2.	"Mantle-Cell Lymphoma" [tw]	4 528
3.	"Mantle-Cell Lymphomas" [tw]	390
4.	"Mantle-Zone Lymphoma" [tw]	87
5.	"Mantle-Zone Lymphomas" [tw]	10
6.	"Centrocytic Small-Cell Lymphoma" [tw]	0
7.	"Centrocytic Small-Cell Lymphomas" [tw]	0
8.	"Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" [tw]	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4 791
10.	lenalidomide [NM]	2 196
11.	lenalidomide [TW]	3 906
12.	revlimid [TW]	119
13.	revimid [TW]	9
14.	IMiD3 cpd [TW]	0
15.	CC 5013 [TW]	56
16.	CC5013 [TW]	9
17.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	3 925
18.	#9 AND #17	128

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 22.11.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	'Lymphoma, Mantle-Cell'/syn	10 929
2.	'Mantle-Cell Lymphoma'/exp	10 018
3.	'Mantle-Cell Lymphomas'/exp	579
4.	'Mantle-Zone Lymphoma'/exp	97
5.	'Mantle-Zone Lymphomas'/exp	10
6.	'Centrocytic Small-Cell Lymphoma'/exp	0
7.	'Centrocytic Small-Cell Lymphomas'/exp	0
8.	'Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated'/exp	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11 094
10.	'lenalidomide'/exp	15 978

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
11.	lenalidomide	16 634
12.	revlimid	1 392
13.	revimid	79
14.	'lMid3 cpd'	0
15.	'CC 5013'	437
16.	CC5013	18
17.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	16 653
18.	#9 AND #17	844
19.	#9 AND #17 AND [embase]/lim	835

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy *The Cochrane Library*, dane na dzień 22.11.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	111
2.	(Mantle-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	474
3.	(Mantle-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	83
4.	(Mantle-Zone Lymphoma):ti,ab,kw	0
5.	(Mantle-Zone Lymphomas):ti,ab,kw	0
6.	(Centrocytic Small-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	0
7.	(Centrocytic Small-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	0
8.	(Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated):ti,ab,kw	16
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	498
10.	lenalidomide	1 296
11.	revlimid	70
12.	revimid	0
13.	'lMid3 cpd'	0
14.	'CC 5013'	32
15.	CC5013	0
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 305
17.	#9 AND #16	51
18.	#17 in Cochrane Reviews	0
19.	#17 in Cochrane Protocols	0
20.	#17 in Clinical Trials	51
21.	#17 in Editorials	0
22.	#17 in Special Collections	0
23.	#17 in Clinical Answers	0

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 22.11.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	8
#2	lenalidomide	39
#3	#1 AND #2	1

3.3.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL

W celu odnalezienia badań randomizowanych dla komparatora wykonano aktualizację opublikowanego przeglądu systematycznego przedstawionego w Analizie Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.37.2016 dotyczącej wniosku objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą (ICD-10 C85.7, C83.1). Aktualizację przeprowadzono z datą odcięcia od 1.01.2016 do 22.11.2018.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ().

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczą, stosowanych od II linii leczenia, w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 22.11.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	"Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]	2 706
2.	"Mantle-Cell Lymphoma" [tw]	4 528
3.	"Mantle-Cell Lymphomas" [tw]	390
4.	"Mantle-Zone Lymphoma" [tw]	87
5.	"Mantle-Zone Lymphomas" [tw]	10
6.	"Centrocytic Small-Cell Lymphoma" [tw]	0
7.	"Centrocytic Small-Cell Lymphomas" [tw]	0
8.	"Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" [tw]	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4 791
10.	("second line" OR second-line OR "2nd line" OR (second AND line)) OR ("third line" OR "third-line" OR "3rd line") OR (refractory OR recurrent OR resistant OR rescue OR salvage OR failed OR failure) OR (pretreated OR pre-treated OR "previously treated" OR "prior treatment" OR "late stage") OR (refractor* OR relaps* OR recurrence) OR "Recurrence"[Mesh]	2 267 125
11.	#9 AND #10	1 502
12.	Search (#9 AND #10) Filters: Publication date from 2016/01/01	338

Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczą, stosowanych od II linii leczenia, w bazie EMBASE na dzień 22.11.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	'Lymphoma, Mantle-Cell'/syn	10 929
2.	'Mantle-Cell Lymphoma'/exp	10 018
3.	'Mantle-Cell Lymphomas'/exp	579
4.	'Mantle-Zone Lymphoma'/exp	97
5.	'Mantle-Zone Lymphomas'/exp	10
6.	'Centrocytic Small-Cell Lymphoma'/exp	0
7.	'Centrocytic Small-Cell Lymphomas'/exp	0
8.	'Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated'/exp	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11 094
10.	'second line'/exp	34 055
11.	'second-line'/exp	34 055
12.	'2nd line'/exp	2 657
13.	'second'/exp	1 309 834
14.	'line'/exp	70
15.	#13 AND #14	2
16.	'third line'/exp	6 460
17.	'third-line'/exp	6 460
18.	'3rd line'/exp	1 185
19.	'refractory'/exp	183 601
20.	'recurrent'/exp	489 626
21.	'resistant'/exp	529 924
22.	'rescue'/exp	7 170
23.	'salvage'/exp	67 527
24.	'failed'/exp	337 475
25.	'failure'/exp	285
26.	'pretreated'/exp	72 823
27.	'pre-treated'/exp	14 895
28.	'previously treated'/exp	25 359
29.	'prior treatment'/exp	10 362
30.	'late stage'/exp	26 158
31.	refractor*/exp	189 588
32.	relaps*/exp	309 801
33.	'recurrence'/exp	165 353
34.	'recurrence'/syn	634 470
35.	#10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	2 177 686
36.	#9 AND #35	4 205
37.	#36 AND [embase]/lim	4 088

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
38.	#37 AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim	3 463
39.	#38 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim)	3 427
40.	#39 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	1 875
41.	#40 AND (2016:py OR 2017:py OR 2018:py)	399

Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczą, stosowanych od II linii leczenia, w bazie Cochrane na dzień 22.11.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	111
2.	(Mantle-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	474
3.	(Mantle-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	83
4.	(Mantle-Zone Lymphoma):ti,ab,kw	0
5.	(Mantle-Zone Lymphomas):ti,ab,kw	0
6.	(Centrocytic Small-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	0
7.	(Centrocytic Small-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	0
8.	(Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated):ti,ab,kw	16
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	498
10.	(second line):ti,ab,kw	5 670
11.	(second-line):ti,ab,kw	3 521
12.	(2nd line):ti,ab,kw	585
13.	(second):ti,ab,kw	68 162
14.	(line):ti,ab,kw	29 697
15.	#13 AND #14	5 670
16.	(third line):ti,ab,kw	1 551
17.	(third-line):ti,ab,kw	523
18.	(3rd line):ti,ab,kw	304
19.	(refractory):ti,ab,kw	12 309
20.	(recurrent):ti,ab,kw	22 251
21.	(resistant):ti,ab,kw	16 346
22.	(rescue):ti,ab,kw	9 159
23.	(salvage):ti,ab,kw	3 091
24.	(failed):ti,ab,kw	18 107
25.	(failure):ti,ab,kw	68 861
26.	(pre treated):ti,ab,kw	2 273
27.	(pre-treated):ti,ab,kw	607
28.	(previously treated):ti,ab,kw	11 349
29.	(prior treatment):ti,ab,kw	34 446
30.	(late stage):ti,ab,kw	2 244
31.	(refractor*):ti,ab,kw	12 558

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
32.	(relaps*):ti,ab,kw	28 817
33.	(recurrence):ti,ab,kw	35 002
34.	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees	11 248
35.	#10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	208 289
36.	#9 AND #35	333
37.	#9 AND #35 with publication date from Jan 2016	229
38.	#37 in Cochrane Reviews	0
39.	#37 in Cochrane Protocols	0
40.	#37 in Clinical Trials	229
41.	#37 in Editorials	0
42.	#37 in Special collections	0
43.	#37 in Clinical Answers	0

3.4 Selekcja informacji

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

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (■■■■■■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) i COCHRANE (Higgins 2011), opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 14.2, 14.3 i 14.4) a badania obserwacyjne przy użyciu skali NICE.

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,

- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2, ocenę jakości opracowań wtórnych - w rozdz. 4.1.3. a ocenę jakości badań obserwacyjnych w rozdz. 7.3.

W aneksie 14.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) 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 ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) 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 nie korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajęcia

danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2013. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania lenalidomidu w populacji dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 22 listopada 2018 r. (patrz rozdz. 3.1.1).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 5 publikacji, spośród których 3 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz aneks 14.6).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych, efektywności praktycznej), przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne: Parrott 2018 i Njue 2015.

4.1.1 Parrott 2018

Celem badania **Parrott 2018** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu opornego/nawracającego chłoniaka z komórek płaszczą (R/R MCL) wśród pacjentów niekwalifikujących się do intensywnego leczenia. W tym celu przeszukano bazy Medline, Embase oraz Cochrane pod kątem randomizowanych badań klinicznych fazy II lub III z datą odcięcia od 1 stycznia 1994 roku do 29 maja 2016 roku. Ponadto do przeglądu włączono abstrakty konferencyjne, referencje zidentyfikowanych publikacji, opublikowane wytyczne kliniczne oraz trwające badania kliniczne z rejestrów badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialregister.eu. Do przeglądu kwalifikowano jedynie badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo mono- lub politerapii w populacji chorych na opornego/nawracającego chłoniaka z komórek płaszczą, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Zidentyfikowano łączne 7 badań, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu. Oceniono 13 różnych schematów leczenia. Z uwagi na fakt, że tylko jeden schemat leczenia występował w więcej niż jednym badaniu, nie przeprowadzono meta-analizy wyników badań. Brak wspólnych komparatorów, różnice w charakterystyce początkowej pacjentów w poszczególnych badaniach, kryteriach włączenia i wykluczenia z badań oraz kryteriach odpowiedzi na leczenie powodują duże trudności w porównaniu poszczególnych schematów leczenia.

Do przeglądu włączono 1 badanie oceniające stosowanie lenalidomidu w populacji chorych na opornego/nawracającego chłoniaka z komórek płaszczą. W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii lenalidomidem w porównaniu do monoterapii z wyboru lekarza w populacji 254 pacjentów. Po okresie obserwacji trwającym 15,9 miesiąca zaobserwowano istotne statystyczne różnice w przeżyciu wolnym od progresji (PFS) na korzyść monoterapii lenalidomidem w porównaniu do leków z wyboru lekarza (HR=0,61; 95%CI: 0,44 - 0,84, p =

0,004) z medianami przeżycia wolnego od progresji wynoszącymi odpowiednio 8,7 miesiąca i 5,2 miesiąca. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 27,9 miesiąca w ramieniu lenalidomidu i 21,2 miesiąca w ramieniu wyboru lekarza. Pomimo przewagi numerycznej na korzyść lenalidomidu, wynik ten nie jest istotny statystycznie. Badanie nie miało mocy statystycznej do wykazania przewag w zakresie przeżycia całkowitego, a interpretacja wyników jest dodatkowo ograniczona ze względu na dopuszczenie przejścia z grupy komparatora do leczenia lenalidomidem po progresji choroby. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) na korzyść monoterapii lenalidomidem w porównaniu do leków z wyboru lekarza (40% vs. 11%; $p < 0,001$), całkowitej odpowiedzi na leczenie (5% vs. 0%; $p = 0,043$) oraz czasu trwania odpowiedzi (16,1 miesiąca vs. 10,4 miesiąca; $p = 0,043$). Częściową odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 35% pacjentów w grupie lenalidomidu i 11% pacjentów w grupie wyboru lekarza.

Zmniejszenie dawek leków było częstsze w grupie lenalidomidu niż w grupie wyboru lekarza (41% w porównaniu do 17%), ale przerwanie leczenia było częstsze w grupie wyboru lekarza (5% vs. 16%). Częstość neutropenii stopnia ≥ 3 była większa w ramieniu lenalidomidu. Neutropenie z gorączką odnotowano u 6% pacjentów otrzymujących lenalidomid w porównaniu z 2% pacjentów otrzymujących wybór lekarza. Częstość występowania anemii była porównywalna w obydwu ramionach, a częstość występowania małopłytkowości była większa w ramieniu wyboru lekarza.

4.1.2 Njue 2015

Celem badania **Njue 2015** było podsumowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu opornego/nawracającego chłoniaka z komórek płaszczą (R/R MCL). W celu zidentyfikowania badań opublikowanych w języku angielskim przeszukiwano bazy PubMed, Embase i Cochrane z datą odcięcia od 1 stycznia 1997 roku do 2 sierpnia 2012 roku. Do przeglądu dodatkowo włączono abstrakty konferencyjne, referencje z identyfikowanych publikacji oraz badania II fazy z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov. Badania dotyczące pacjentów z kilkoma podtypami chłoniaka niezmierniczego (NHL) były uwzględniane tylko w przypadku, gdy osobno przedstawiono w nich wyniki dla populacji z MCL. Zidentyfikowano łącznie 56 badań dotyczących opornego/nawracającego chłoniaka z komórek płaszczą (R/R MCL). Oceniono 40 różnych schematów leczenia. 30 badań obejmowało ponad 15 pacjentów z R/R MCL. Bezpośrednio porównano 6 badań, w tym 5 badań randomizowanych. 53 publikacje były badaniami jednoramiennymi.

W 1 badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu z populacją >15 pacjentów z opornym / nawracającym chłoniakiem z komórek płaszczą (R/R MCL) całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) wynosił 42%.

W 4 badaniach oceniających rytuksymab w skojarzeniu z lenalidomidem całkowita odpowiedź na leczenie (ORR) wynosiła 57%, natomiast lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem wskazał ORR na poziomie 52%.

W 2 badaniach czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) lenalidomidem z rytuksymabem wyniósł 18,9 miesięcy oraz lenalidomidem z deksametazonem 18 miesięcy.

W 11 badaniach jednoramiennych przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pacjentów leczonych w ramach monoterapii lenalidomidem wyniosło 5,7 miesięcy a w ramach terapii

skojarzonej 11,1 miesiący (lenalidomid i rytuksymabu) i 12 miesiący (lenalidomid i deksametazon).

W 9 badaniach przeżycie całkowite (OS) pacjentów z R/R MCL w ramach leczenia skojarzonego lenalidomidem z rytuksymabem wyniosło 24,3 miesiące.

Miała liczba badań randomizowanych dotyczących opornego/nawracającego chłoniaka z komórek płaszczą (R/R MCL), rzadkie nieczęste raportowanie wyników dla przeżycia całkowite i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) a także ograniczona informacja o cechach charakterystycznych pacjentów powodowały, że porównanie wyników między badaniami było niemożliwe bądź wysocze ograniczone.

4.1.3 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne Parrott 2018 oraz Njue 2015 charakteryzowały się niską jakością w skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nie przedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz przyczyn wykluczenia. Szczegółową ocenę badania wtórnego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Parrott 2018	Njue 2015
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Tak	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak	Tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Parrott 2018	Njue 2015
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak
Ogólna ocena	Niska	Niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. lekami stosowanymi w ramach wyboru lekarza.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3.1) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano łącznie 26 prac (pełne teksty i abstrakty), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej), przedstawiono na poniższym rysunku (Ryc 1).

Do dnia 22 listopada 2018 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące **lenalidomid w monoterapii vs monoterapię stosowaną w ramach „wyboru lekarza”** w populacji chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą (badanie MCL-002, SPRINT).

W opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016) **„wybór lekarza” powinien odzwierciedlać polską praktykę kliniczną, a więc głównie schematy polichemioterapii.** Dopuszczalne są zarówno mono- jak i polichemioterapie, choć częściej wymieniane są polichemioterapie, a monoterapie najczęściej dotyczą leków nowych, nietestowanych w kombinacjach z innymi lekami.

Z uwagi na bezpośrednie porównanie lenalidomidu jedynie z monoterapią stosowaną w ramach wyboru lekarza, w analizie poszukiwano badań randomizowanych, w których stosowano polichemioterapie w ramach wyboru lekarza (patrz rozdz. 3.3.2).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań dla komparatora odnaleziono 2 badania randomizowane, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w ramach wyboru lekarza w terapii chłoniaka z komórek płaszczą - badanie MCL-002, SPRINT (publikacje Trneny 2016 i Arcaini 2018; wcześniej zidentyfikowane) i badanie Hess 2009 (publikacja Hess 2009; wcześniej zidentyfikowana). W obu badaniach w ramach wyboru lekarza stosowano monoterapie. Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL, przedstawiono w aneksie na Ryc 26.

Z uwagi na brak odnalezionych randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie polichemioterapii w ramach wyboru lekarza w analizie przedstawiono jedynie bezpośrednie porównanie lenalidomidu z monoterapią stosowaną w ramach wyboru lekarza (badanie MCL-002, SPRINT).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące lenalidomid z wyborem lekarza (badacza) (badanie MCL-002, SPRINT: 2 publikacje + 9 abstraktów).

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu przedstawiono w rozdz. 7.

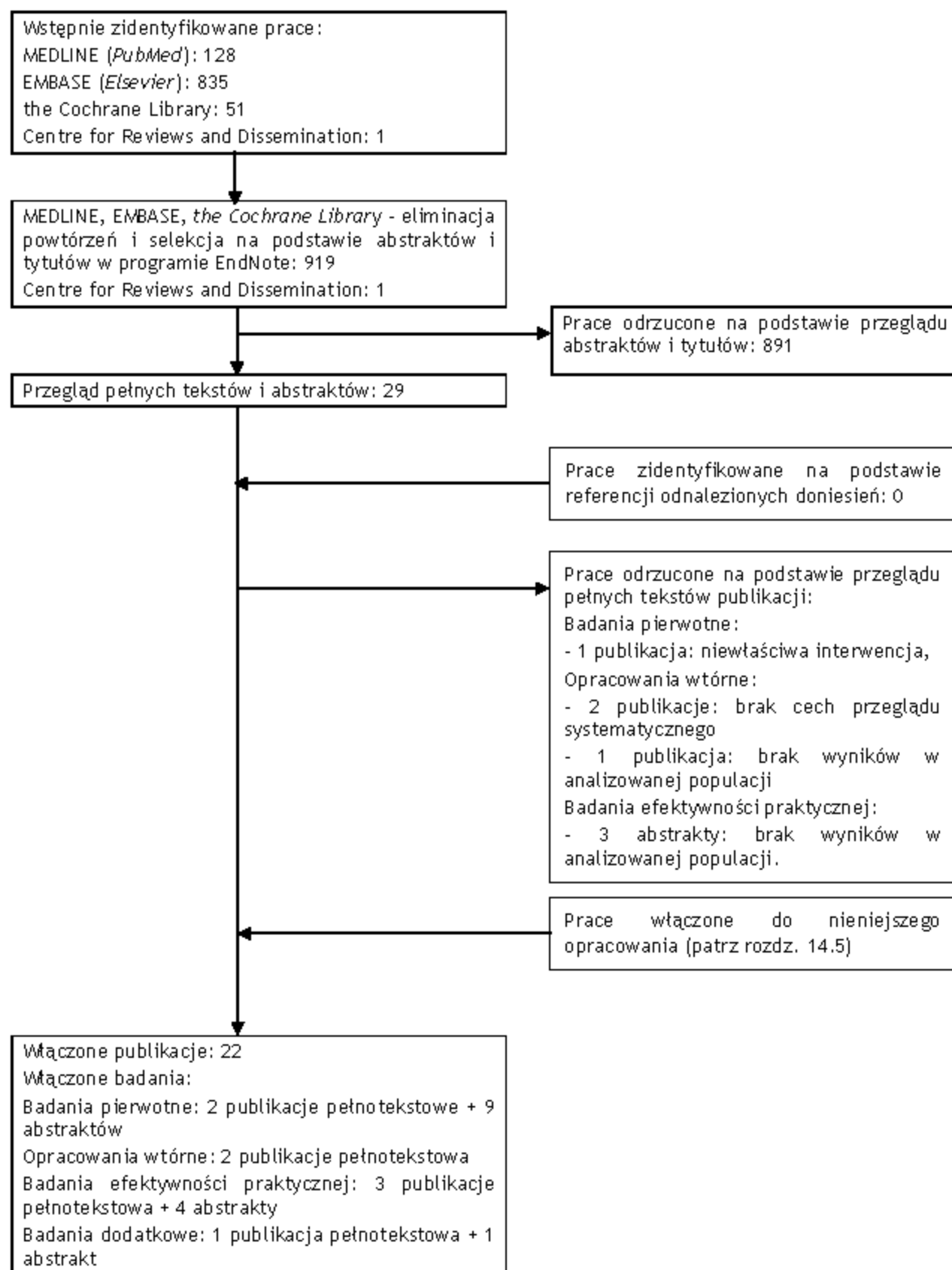
Do analizy włączono dodatkowo 1 badanie (1 publikacja pełnotekstowa + 1 abstrakt) dotyczące oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w leczeniu chłoniaka niezłazmicznego (NHL), w tym między innymi w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), na podstawie łącznych wyników dwóch badań pierwotnych. Wyniki przedstawione w tych publikacjach opisano w rozdz. 8.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.6.

Ryc 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej dla lenalidomidu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie lenalidomidu z wyborem lekarza (badanie MCL-002, SPRINT).

Badanie MCL-002 (SPRINT) to wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie II fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w monoterapii (ramię lenalidomidu) vs monoterapia lekiem wybranym przez badacza (wybór lekarza/badacza) pacjentów z MCL opornym na leczenie lub z jednym, dwoma lub trzema nawrotami.

Pacjentów randomizowano 2:1 do ramienia lenalidomidu lub ramienia kontrolnego oraz stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:

- czas od diagnozy do podania pierwszej dawki (< 3 lata lub ≥ 3 lata),
- czas od zakończenia ostatniej wcześniejszego ogólnoustrojowego leczenia chłoniaka do podania pierwszej dawki (< 6 miesięcy lub ≥ 6 miesięcy),
- wcześniejsze przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. *stem cell transplantation*, SCT) (tak lub nie).

Lenalidomid podawano pacjentom w ramieniu lenalidomidu w dawce 25 mg podawanej doustnie (PO) raz dziennie przez 21 pierwszych dni (od dnia pierwszego do 21) 28-dniowego cyklu. Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek otrzymywali niższą dawkę początkową lenalidomidu wynoszącą 10 mg w takim samym harmonogramie.

Badacz (lekarz) dokonywał wyboru leku dla każdego pacjenta przed randomizacją do ramion badania.

W ramach wyboru lekarza stosowano monoterapie rytuksymabem, gemcytabiną, chlorambucylem, cytarabiną i fludarabiną.

Pacjenci w grupie kontrolnej mieli możliwość zmiany na leczenie lenalidomidem w momencie progresji. Po zmianie leczenia lenalidomid podawano w dawce 25 mg PO raz dziennie od 1 do 21 dnia 28-dniowego cyklu, o ile nie wystąpiła umiarkowana niewydolność nerek, w której to sytuacji pacjenci otrzymywali mniejszą dawkę początkową lenalidomidu w wysokości 10 mg w takim samym schemacie.

Badanie składało się z 3 faz: fazy badań przesiewowych, fazy leczenia i obserwacji.

W fazie badań przesiewowych sprawdzano, czy pacjenci spełniają wymagania protokołu w ciągu 28 dni przed randomizacją. W fazie leczenia pacjenci byli randomizowani 2:1 do grup otrzymujących monoterapię lenalidomidem lub leczenie wybrane przez badacza. Pacjenci z udokumentowaną progresją podczas leczenia z wyboru badacza mieli szansę na zastosowanie leczenia lenalidomidem.

Wszyscy pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby lub nawrót lub którzy przegrali leczenie z innych powodów przechodzili do fazy obserwacji. Mediana okresu obserwacji chorych w badaniu MCL-002 (SPRINT; faza leczenia + faza obserwacji) wynosiła 15,9 miesięcy (publikacja główna Trneny 2016) i 41,3 miesiąca (publikacja Arcaini 2018). Podczas obserwacji pacjenci z obu ramion odbywali wizytę w celu skontrolowania bezpieczeństwa i oceny zdarzeń niepożądanych w ciągu 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), określonej jako wszyscy chorzy randomizowani. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie.

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

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
LEN vs „wybór lekarza”							
MCL-002 (SPRINT)	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	67 ośrodków w: Belgii, Czechach, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Holandii, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii.	254, w tym: Populacja oceny skuteczności: LEN (170), wybór badacza (84) Populacja oceny bezpieczeństwa: LEN (167), wybór badacza (83).	15,9 miesięcy (publikacja główna Trneny 2016); 41,3 miesiąca (publikacja Arcaini 2018); Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do leczenia lenalidomidem w dawce 25 mg/dobę przez 21 dni w 28-dniowych cyklach lub do klasycznej chemioterapii, na którą składała się, według wyboru badacza, monoterapia chlorambucylem, arabinozydem cytozyny, rytuksymabem, gemcytabiną lub fludarabiną.	dorosli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka	<ul style="list-style-type: none"> • LEN, N=170*, • Leki stosowane w ramach wyboru badacza (monoterapia chlorambucylem, arabinozydem cytozyny, rytuksymabem, gemcytabiną lub fludarabiną), N=84**.

* do analizy bezpieczeństwa włączono 167 chorych;

** do analizy bezpieczeństwa włączono 83 chorych.

Tab. 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
LEN vs „wybór lekarza”						
MCL-002 (SPRINT)	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Celgene Corporation	Tak*	H: bd (domyślnie <i>superiority</i>)	Tak

* do analizy skuteczności włączono wszystkich chorych randomizowanych, do analizy bezpieczeństwa - wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad 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 włączone do analizy charakteryzowało się umiarkowanie wysoką jakością (3 pkt w skali Jadad) ze względu na brak zaślepienia próby.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 14. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Po dwóch nieślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
MCL-002 (SPRINT)	2*	0	1	3	IIA

* interaktywny system odpowiedzi głosowej/ internetowej.

Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	MCL-002 (SPRINT)	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana, blokowa.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów.*
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby (International Workshop Lymphoma Response Criteria);
Niekompletność wyników	niskie	Dostępne są niemal pełne dane z badania. Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

* Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby.

Legenda:^{*}

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletność wyników
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Seleektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

^{*} Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8

- o niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - o brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o zidentyfikowanie czynników wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - o brak danych - nieznane ryzyko błędu.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
MCL-002 (SPRINT)	<ul style="list-style-type: none"> • mierzalna masa guza (węzły chłonne o wymiarach co najmniej ≥ 2 cm), mierzone obrazem CT lub rezonansem magnetycznym, • MCL potwierdzony ekspresją cykliny D1 (alternatywnie D2 lub D3) • wiek ≥ 18, • stan kliniczny wg ECOG: 0-2, • przewidywana długość życia powyżej 3 miesięcy i niekwalifikowalny status intensywnej chemioterapii lub przeszczepu komórek macierzystych na podstawie wyroku klinicznego badacza, • pacjenci oporni (tzn. bez pełnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na poprzednie schematy) lub u których wystąpił nawrót 1-3 razy i po udowodnieniu postępującej choroby po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie chemioterapii skojarzonej ze środkiem alkilującym lub jedną lub więcej z następujących opcji: antracyklina, cytarabina i fludarabina (z lub bez rytuksymabu), • pacjenci po niepowodzeniu przeszczepu komórek macierzystych. 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z chorobami ośrodkowego układu nerwowego, • historia nowotworu złośliwego innego niż chłoniak z komórek płaszczą (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub raka płaskonabłonkowego skóry, raka na miejscu szyjki macicy lub piersi lub przypadkowego wykrywania raka gruczołu krokowego), chyba że nie jest to choroba, która trwała przez 5 lat lub dłużej, • utrzymująca się hematopoeza dawcy po uprzedniej transplantacji allogenicznej, • niechęć do stosowania profilaktyki zakrzepowo-zatorowej (chyba że jest przeciwwskazana) lub antykoncepcji, • wcześniejsza ekspozycja na lenalidomid, • wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów (więcej niż 10 mg na dobę prednizon lub jego odpowiednik) otrzymane przed badaniem przez 1 tydzień lub mniej, • radioterapia lub lek eksperymentalny przed upływem 4 tygodni, • nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: liczba neutrofilii bezwzględnej mniejsza niż $1 \pm 5 \times 10^9$ komórek na L, liczba płytek krwi mniejsza niż 60×10^9 komórek na L, stężenia transaminazą wątroby

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		większe niż trzy razy górna granica normy (ULN), lub całkowitych stężeniach bilirubiny w surowicy powyżej 1,5 razy większej niż ULN, z wyjątkiem udokumentowanego zaangażowania wątroby przez chłoniaka lub w przypadku zespołu Gilberta.

4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego uwzględnionego w niniejszej analizie.

Populację w badaniu MCL-002 (SPRINT) stanowili dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem z komórek płaszczka, u których rozmiar guza można było zmierzyć za pomocą tomografii komputerowej. Pacjenci musieli być poddani wcześniej leczeniu z zastosowaniem co najmniej jednego schematu chemioterapii. Ponadto, pacjenci w chwili włączenia do badania nie mogli kwalifikować się do intensywnej chemioterapii i (lub) przeszczepu. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1, odpowiednio do grupy otrzymującej lenalidomid i do grupy kontrolnej.

Leczenie z wyboru badacza dobierane było przed randomizacją i obejmowało stosowanie w monoterapii: chlorambucylu, cytarabiny, rytuksymabu, fludarabiny lub gemcytabiny.

Lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg raz na dobę, przez pierwszych 21 dni (D1 do D21) każdego powtarzanego 28-dniowego cyklu, aż do uzyskania poprawy lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek mieli otrzymywać mniejszą dawkę inicjującą lenalidomidu 10 mg raz na dobę, w identycznym schemacie.

Profil demograficzny w chwili rozpoczęcia badania był porównywalny pomiędzy grupą otrzymującą lenalidomid i grupą kontrolną. W obydwu populacjach mediana wieku pacjentów wynosiła 68,5 lat z porównywalnym odsetkiem kobiet i mężczyzn. Stopień sprawności w skali ECOG był porównywalny dla obu grup, podobnie jak ilość zastosowanych dotychczas schematów leczenia.

Mimo to, pacjenci przydzieleni do grupy lenalidomidu mieli gorsze wyniki przed rozpoczęciem badania. Byli to chorzy z wysokim wskaźnikiem prognostycznym dla chłoniaka z komórek płaszczka (ang. *MPI - Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) w chwili przeprowadzania rozpoznania, dużą objętością guza (ang. *high tumour burden*), masywną chorobą/masywnym guzem (ang. *bulky disease*) oraz wysokim poziomem dehydrogenazy mleczanowej. Dodatkowo pacjenci otrzymujący lenalidomid przyjmowali przed badaniem więcej leków oraz więcej pacjentów było opornych na poprzednią terapię w porównaniu z grupą wyboru badacza.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji, które zostały uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Charakterystyka kliniczna populacji i wcześniejsza historia leczenia pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem komórek płaszczą w badaniu MCL-002 (SPRINT).

Charakterystyka	LEN (n=170)	wybór lekarza (n=84)
Wiek, lata (zakres), mediana	68,5 (44-88)	68,5 (49-87)
Wiek ≥65, n (%)	115 (68%)	57 (68%)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	123 (72%)	63 (75%)
Kobiety	47 (28%)	21 (25%)
MCL w stadium rozpoznania, n (%)		
I/II	13 (8%)	3 (4%)
III	30 (18%)	20 (24%)
IV	123 (72%)	59 (70%)
Brak	4 (2%)	2 (2%)
Wyniki MIPI na początku badania, n (%)		
Niski	42 (25%)	21 (25%)
Średni	66 (39%)	37 (44%)
Wysoki	60 (35%)	25 (30%)
Brak	2 (1%)	1 (1%)
Status ECOG*, n (%)		
0-1	142 (84%)	73 (87%)
2	27 (16%)	11 (13%)
Czynność nerek**, n (%)		
Prawidłowa	134 (79%)	63 (75%)
Umiarkowana niewydolność	34 (20%)	21 (25%)
Ciężka niewydolność	2 (1%)	0
Objętość nowotworu, n (%)		

Charakterystyka	LEN (n=170)	wybór lekarza (n=84)
Zajęcie szpiku kostnego, n (%)	21 (12%)	13 (15%)
Duża objętość guza (ang. <i>High tumour burden</i>) †, n (%)	81 (48%)	28 (33%)
Masywny guz/ choroba (ang. <i>Bulky disease</i>) ††, n (%)	37 (22%)	13 (15%)
Wysoki poziom dehydrogenazy mleczanowej (> ULN) ‡, n (%)	73 (43%)	30 (36%)
Ki-67 index >30%, n (%)	31 (18%)	19 (23%)
Czas od diagnozy do pierwszej dawki II, n (%)		
<3 lat	91 (54%)	44 (52%)
≥3 lat	76 (45%)	39 (46%)
Mediana liczby poprzednich schematów leczenia (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)
Liczba poprzednich ogólnoustrojowych zabiegów przeciw chłoniakowi, n (%)		
1	55 (32%)	37 (44%)
2	70 (41%)	23 (27%)
3	36 (21%)	20 (24%)
≥4	9 (5%)	4 (5%)
Średni czas od ostatniego leczenia przeciwko chłoniakowi z komórek płaszczą, miesiące (IQR)	8,3 (2,8-21,0)	7,4 (2,7-19,6)
Czas od ostatniego poprzedniego systemowego leczenia przeciwko chłoniakowi, n (%)		
<6 miesięcy	71 (42%)	36 (43%)
≥6 miesięcy	95 (56%)	47 (56%)
Nawracający lub oporny na ostatnie leczenie, n (%)		
Nawracający	100 (59%)	59 (70%)
Oporny	70 (41%)	25 (30%)
Wcześniejsze terapia, n (%)		

Charakterystyka	LEN (n=170)	wybór lekarza (n=84)
Antracykliny	157 (92%)	78 (93%)
Rytuksymab	156 (92%)	77 (92%)
Cytarabina	62 (36%)	32 (38%)
Bortezomib	21 (12%)	7 (8%)
Bendamustyna	6 (4%)	6 (7%)
Temsirolimus	3 (2%)	1 (1%)
Najlepsza odpowiedź na ostatnią wcześniejjszą terapię ogólnoustrojową przeciwko chłoniakowi, n (%)		
Całkowita odpowiedź i całkowita niepotwierdzona odpowiedź	58 (34%)	29 (35%)
Częściowa odpowiedź	42 (25%)	30 (36%)
Choroba stabilna	31 (18%)	9 (11%)
Progresja choroby	33 (19%)	10 (12%)
Nieznane	6 (4%)	6 (7%)
Otrzymało wcześniejsze autologiczne przeszczepy komórek macierzystych	30 (18%)	18 (21%)

MIPI (ang. Mantle cell lymphoma International Prognostic Index), Międzynarodowy wskaźnik Progностyczny dla Chłoniaka z komórek Płaszczą, ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group). *Nie stwierdzono stanu wyjściowego ECOG u jednego pacjenta w grupie lenalidomidu. **Zwykle pacjenci z klirensiem kreatynowym wynoszącym 60 ml / min lub większym, umiarkowana niewydolność bez potrzeby dializy była klirensiem kreatyniny pomiędzy poniżej 60 ml / min i co najmniej 30 ml / min, a ciężka niewydolność serca miała klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml / min. †Duża objętość guza (ang. *high tumour burden*) została określona przez co najmniej jedną zmianę o średnicy 5 cm lub większą lub trzy zmiany o średnicy 3 cm w centralnym przeglądzie radiologicznym. Choroba węzła chłonnego została określona przez co najmniej jedną zmianę 7 cm lub większą w najdłuższej średnicy w wyniku przeglądu radiologicznego. †† Masywny guz/choroba (ang. *Bulky disease*) została stwierdzona przez co najmniej jedną zmianę 7 cm lub większą w najdłuższej średnicy w wyniku centralnego przeglądu radiologicznego. ‡Wysoki poziom dehydrogenazy mleczanowej wyniósł 3,4 µkat / L u pacjentów w wieku 60 lat i młodszych oraz 3 ≤ 5 µkat / l dla osób w wieku powyżej 60 lat. †† Brakuje danych u czterech pacjentów (trzy: lenalidomid, jeden: wybór badacza), którzy nigdy nie otrzymali randomizowanego leczenia; IQR (ang. *interquartile range*), rozstęp międzykwartyłowy.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu SPRINT było przeżycie wolne od progresji (PFS), definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie, czas do odpowiedzi na leczenie, czas do progresji choroby, przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo i jakość życia.

Podstawowa analiza opierała się na danych pochodzących z przeglądu centralnego (ocenianego przez niezależną komisję). Dane z badań przeprowadzonych przez badacza zostały wykorzystane w analizach wspomagających.

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

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowne punkty końcowe	Drugorzędowne punkty końcowe
MCL-002 (SPRINT)	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji (PFS) 	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie Czas do odpowiedzi na leczenie Czas do progresji choroby Przeżycie całkowite (OS) Bezpieczeństwo Jakość życia

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania.

Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny nieukończenia z badania					
			Niezwiązane z progresją choroby, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Zgony, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Inne, n (%)
MCL-002 (SPRINT)								
LEN	167*	39 (23)	48 (29)	22 (13)	15 (9)	6 (4)	1 (0,5)	4 (2)
wybór lekarza	83*	25 (30)	32 (39)	9 (11)	5 (6)	2 (2)	bd	5 (6)

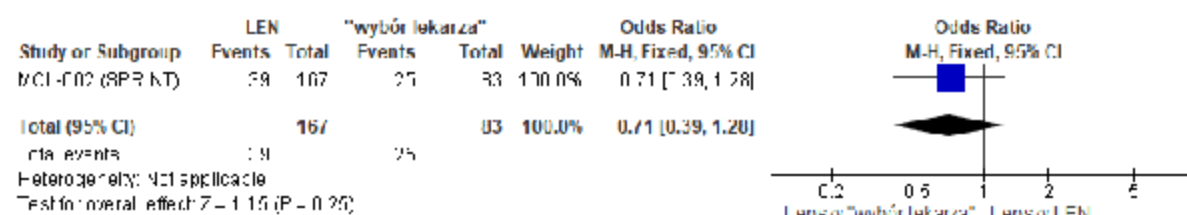
*populacja oceny bezpieczeństwa.

Odsetek chorych, którzy przerwali badanie MCL-002 (SPRINT) był porównywalny w grupach lenalidomidu i wyboru lekarza (OR=0,71 [95%CI: 0,39, 1,28], p=ns, RD=-0,07 [95%CI: -0,19, 0,05], p=ns, NNH_{15,9 mies}=na).

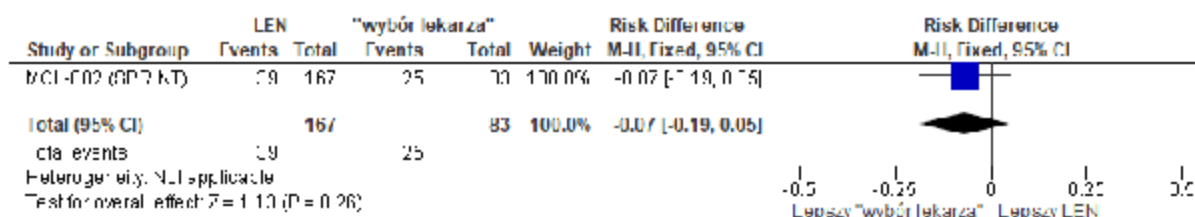
Tab. 20. Chorzy, którzy przerwali badanie.

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie badania MCL-002 (SPRINT)							
LEN vs wybór lekarza	1	167/83	0,71 [0,39, 1,28]	ns	-0,07 [-0,19, 0,05]	ns	na

Ryc 2. Chorzy, którzy przerwali badanie MCL-002 (SPRINT) (OR).



Ryc 3. Chorzy, którzy przerwali badanie MCL-002 (SPRINT) (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania monoterapii lenalidomidem w populacji dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.

Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 23.11.2018 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania wykluczone z przeglądu		
NCT01838434	Lenalidomide With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma	Badanie porównujące różne schematy leczenia lenalidomidem

Tab. 22. Wyniki przeglądu dostępnych na ClinicalTrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 23.11.2018 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT00875667	A PHASE 2, MULTICENTER, RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY OF LENALIDOMIDE (REVLIMID®) VERSUS INVESTIGATOR'S CHOICE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: MCL-002 (SPRINT)

5 Analiza skuteczności klinicznej

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego monoterapię lenalidomidem z monoterapią preparatem w ramach „wyboru lekarza” (badanie MCL-002, SPRINT).

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*),
- Odpowiedź na leczenie:
 - Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR, ang. *objective response*),
 - Całkowita odpowiedź (CR, ang. *complete response*) i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu, ang. *unconfirmed complete response*),
 - Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*),
 - Choroba stabilna (SD, ang. *stable disease*),
 - Progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*),
 - Zmiana objętości nowotworu.
- Czas do wystąpienia zdarzenia:
 - Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR, ang. *time to first response*),
 - Czas do najlepszej odpowiedzi (BR, ang. *time to best response*),
 - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*),
 - Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP, ang. *time to progression*),
 - Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*).
- Jakość życia.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), określonej jako wszyscy chorzy randomizowani. Mediana okresu obserwacji chorych w badaniu MCL-002 (SPRINT) wynosiła 15,9 miesięcy (publikacja główna Trneny 2016) oraz 41,3 miesiąca (publikacja Arcaini 2018).

5.1 Lenalidomid vs „wybór lekarza”

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego lenalidomidu z preparatem w ramach wyboru lekarza na podstawie badania MCL-002 (SPRINT) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”.

Zdarzenie	Oceniane przez niezależną komisję			Oceniane przez badaczy		
	LEN (n=170)	„wybór lekarza” (n=84)	p-value	LEN (n=170)	„wybór lekarza” (n=84)	p-value
Przeżycie wolne od progresji (miesiące [95% CI])						
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	8,7 (5,5-12,1)	5,2 (3,7-6,9)	0,004*	8,6 (5,6-12,1)	5,4 (3,6-7,7)	0,006*
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana przedłużona obserwacja*	-	-	-	8,6 (5,6-12,1)	5,4 (3,6-7,7)	0,006*
Odpowiedź na leczenie						
Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR), odsetek pacjentów (n [%], 95% CI])	68 (40%, 33-48)	9 (11%, 5-19)	<0,001*	78 (46%, 38-54)	19 (23%, 14-33)	<0,001*
Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR), odsetek pacjentów, n (%) - przedłużona obserwacja*	-	-	-	39 (23%)	6 (7%)	0,002*
Całkowita odpowiedź (CR) i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (CRu), odsetek pacjentów, n (%)	8 (5%)	0,00	0,043*	19 (11%)	7 (8%)	0,48

Zdarzenie	Oceniane przez niezależną komisję			Oceniane przez badaczy		
	LEN (n=170)	„wybór lekarza” (n=84)	p-value	LEN (n=170)	„wybór lekarza” (n=84)	p-value
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR), odsetek pacjentów, n (%)	60 (35%)	9 (11%)	-	59 (35%)	12 (14%)	-
Choroba stabilna (SD), odsetek pacjentów, n (%)	50 (29%)	44 (52%)	-	41 (24%)	36 (43%)	-
Progresja choroby (PD), odsetek pacjentów, n (%)	34 (20%)	26 (31%)	-	37 (22%)	27 (32%)	-
Objętość nowotworu, średnia wartość (SD)						
Objętość nowotworu - zmiana w stosunku do wartości początkowej (maksymalny % wzrost), średnia wartość (SD), LEN (n=135), „wybór lekarza” (n=71)	2,4 (64,6)	50,9 (121,9)	-	bd	bd	bd
Czas do wystąpienia zdarzenia (miesiące [95% CI])						
Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR), mediana	4,3 (3,9-11,5)	nie osiągnięto	-	5,5 (3,9-5,9)	9,2 (5,9-nie osiągnięto)	-
Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na	6,2 (3,9-11,7)	nie osiągnięto	-	5,8 (4,3-8,4)	13,2 (9,2-20,3)	-

Zdarzenie	Oceniane przez niezależną komisję			Oceniane przez badaczy		
	LEN (n=170)	„wybór lekarza” (n=84)	p-value	LEN (n=170)	„wybór lekarza” (n=84)	p-value
leczenie (BR), mediana						
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), mediana	16,1 (9,5-20,0)	10,4 (8,4-18,6)	-	16,2 (10,6-22,6)	12,7 (6,5-nie osiągnięto)	-
Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP), mediana	9,1 (5,6-12,2)	5,7 (3,7-6,9)	-	9,1 (5,8-14,1)	5,7 (3,7-8,5)	-
Przeżycie całkowite (OS), mediana	27,9 (20,0-36,9)	21,2 (16,0-28,9)	-	27,9 (20,0-37,0)	21,2 (16,0-29,0)	-
Przeżycie całkowite (OS), mediana - przedłużona obserwacja*	-	-	-	27,7 (22,6-35,2)	21,1 (16,0-31,6)	0,163

* wyniki skuteczności ekstrahowane z publikacji Arcaini 2018.

Tab. 24. Klinicznie znacząca poprawa w domenach jakości życia lub skali ($\geq 10\%$ punktów) w całym badaniu i okresie obserwacji od stanu wyjściowego do przerwania leczenia: LEN vs „wybór lekarza” w badaniu MCL-002 (SPRINT).

Domeny kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ-C30	LEN (N=170), n (%)†	wybór lekarza (N=84), n (%)†	p-value
Funkcje fizyczne	41 (24%)	7 (8%)	0,003*
Funkcje roli	40 (24%)	23 (27%)	0,504
Funkcje emocjonalne	42 (25%)	14 (17%)	0,146

Domeny kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ-C30	LEN (N=170), n (%)†	wybór lekarza (N=84), n (%)†	p-value
Funkcje poznawcze	35 (21%)	14 (17%)	0,456
Funkcje społeczne	41 (24%)	14 (17%)	0,175
Zmęczenie	55 (32%)	21 (25%)	0,229
Ból	50 (29%)	15 (18%)	0,047*
Nudności i wymioty	17 (10%)	4 (5%)	0,161
Zaparcia	21 (12%)	10 (12%)	0,905
Biegunka	30 (18%)	11 (13%)	0,354
Bezsenna	42 (25%)	19 (23%)	0,714
Duszności	36 (21%)	15 (18%)	0,534
Brak apetytu	30 (18%)	14 (17%)	0,846
Problemy finansowe	32 (19%)	8 (10%)	0,056
Ogólny stan zdrowia	40 (24%)	20 (24%)	0,961

† wartości od rozpoczęcia do przerwania badania; *różnice istotne statystycznie LEN vs „wybór lekarza”, na podstawie badania MCL-002, SPRINT.

5.1.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu MCL-002 (SPRINT) przeżycie wolne od progresji choroby było oceniane osobno przez badaczy oraz niezależną komisję.

Stosowanie LEN związane było z istotnie statystycznym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (ocena niezależnej komisji, mediana: 8,7 miesiąca [95%CI: 5,5; 12,1] vs 5,2 miesiąca [95%CI: 3,7; 6,9], HR=0,61 [95%CI: 0,44-0,84], p=0,004; ocena badaczy, mediana 8,6 miesiąca [95%CI: 5,6; 12,1] vs 5,4 miesiąca [95%CI: 3,6; 7,7]).

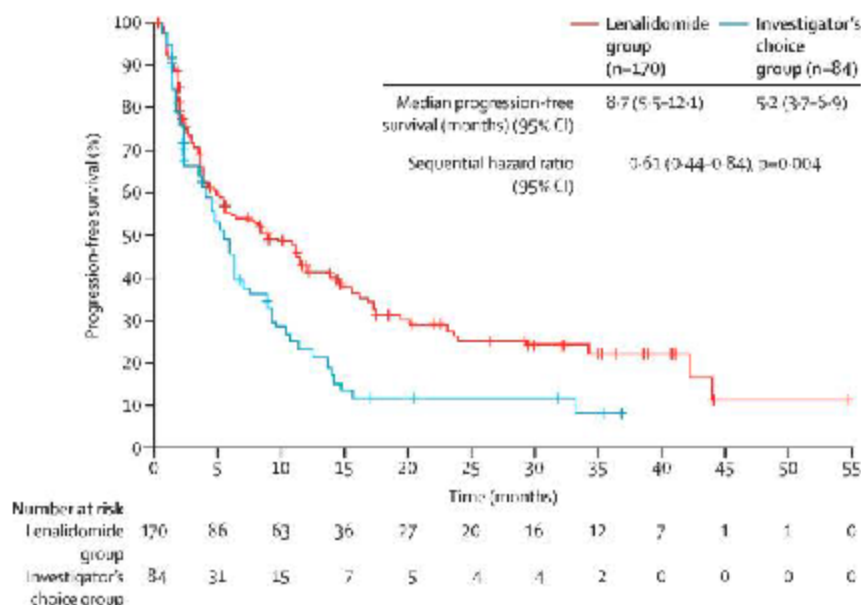
Tab. 25 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	170/84	8,6 [5,6-12,1]	5,4 [3,6-7,7]	bd	p=0,006

Tab. 26 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	170/84	8,7 [5,5-12,1]	5,2 [3,7-6,9]	0,61 [0,44, 0,84]	p=0,004

Ryc 4. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję.

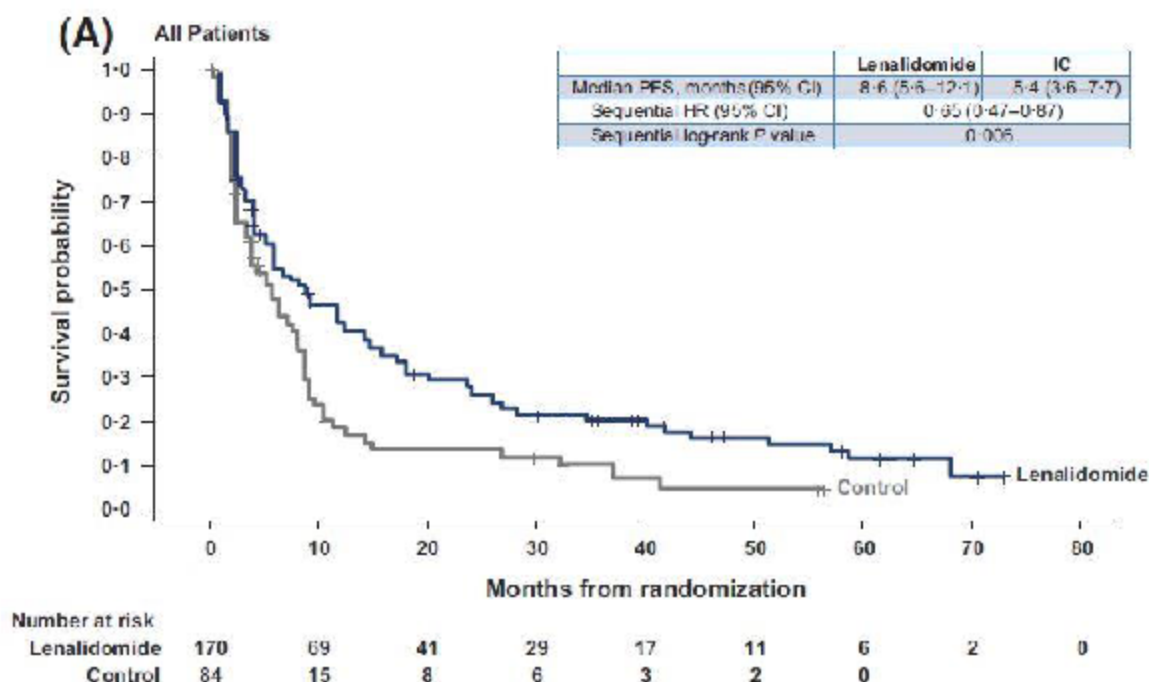


Wyniki przedłużonej obserwacji (publikacja Arcaini 2018, mediana okresu obserwacji 41,3 mies.) wykazały, że stosowanie LEN związane było z istotnie statystycznym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (ocena badaczy, mediana 8,6 miesiąca [95%CI: 5,6; 12,1] vs 5,4 miesiąca [95%CI: 3,6; 7,7]; HR=0,65 [95%CI: 0,47; 0,84], p=0,006).

Tab. 27 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	170/84	8,6 [5,6-12,1]	5,4 [3,6-7,7]	0,65 [0,47, 0,84]	p=0,006

Ryc 5. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy.



5.1.2 Odpowiedź na leczenie

W badaniu MCL-002 (SPRINT) odsetek odpowiedzi na leczenie był oceniony zarówno przez niezależną komisję jak i przez badaczy.

W ramach tej grupy punktów końcowych analizowano osobno odsetek pacjentów z:

- obiektywną odpowiedzią na leczenie (OR, ang. *objective response*),
- całkowitą odpowiedzią (CR, ang. *complete response*) i niepotwierdzoną całkowitą odpowiedzią na leczenie (CRu, ang. *unconfirmed complete response*),
- częściową odpowiedzią na leczenie (PR, ang. *partial response*),
- chorobą stabilną (SD, ang. *stable disease*),
- progresją choroby (PD, ang. *progressive disease*).

5.1.2.1 Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)

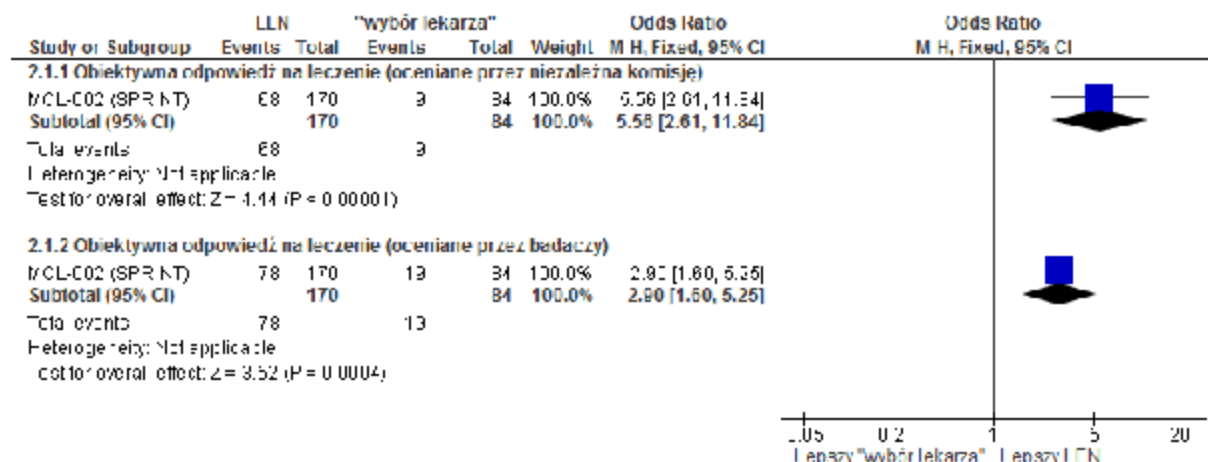
W badaniu MCL-002 (SPRINT), ocena przeprowadzona zarówno przez niezależną komisję jak i przez badaczy wykazała istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie grupie lenalidomidu w porównaniu z „wybozem lekarza”. Uzyskano następujące wyniki:

- Ocena niezależnej komisji: OR=5,56 [95%CI: 2,61; 11,84], $p < 0,00001$, RD=0,29 [95%CI: 0,19; 0,39], $p < 0,00001$, NNT_{15,9 mies.} =4 [95%CI: 3; 6],
- Ocena badaczy: OR=2,90 [95%CI: 1,60; 5,25], $p = 0,0004$; RD=0,23 [95%CI: 0,12; 0,35], $p < 0,0001$, NNT_{15,9 mies.} =5 [95%CI: 3; 9].

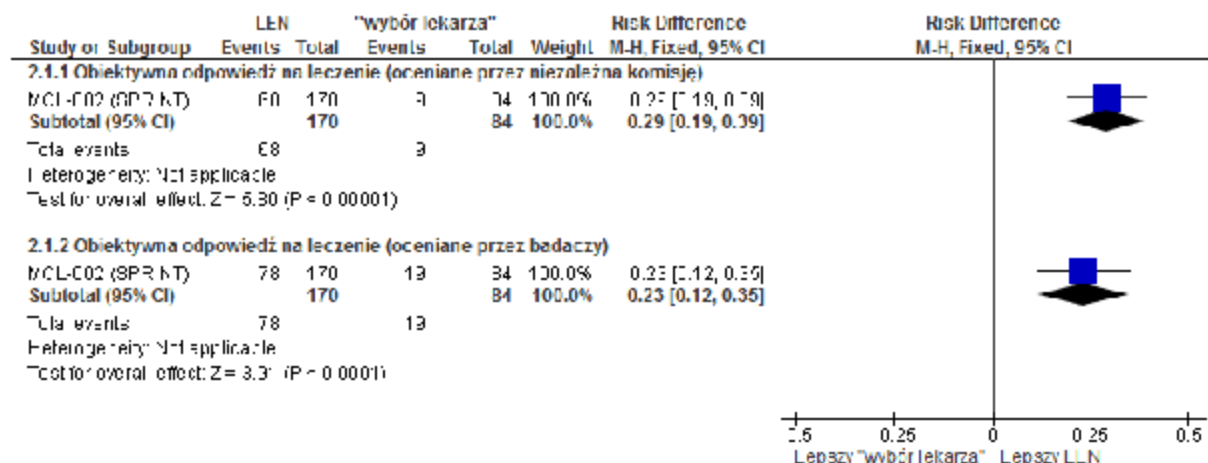
Tab. 28 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję	170/84	5,56 [2,61; 11,84]	p<0,00001	0,29 [0,19;0,39]	p<0,0004	4 [3; 6]
Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy	170/84	2,90 [1,60; 5,25]	p=0,00001	0,23 [0,12;0,35]	p<0,0001	5 [3; 9]

Ryc 6. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (OR).



Ryc 7. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (RD).

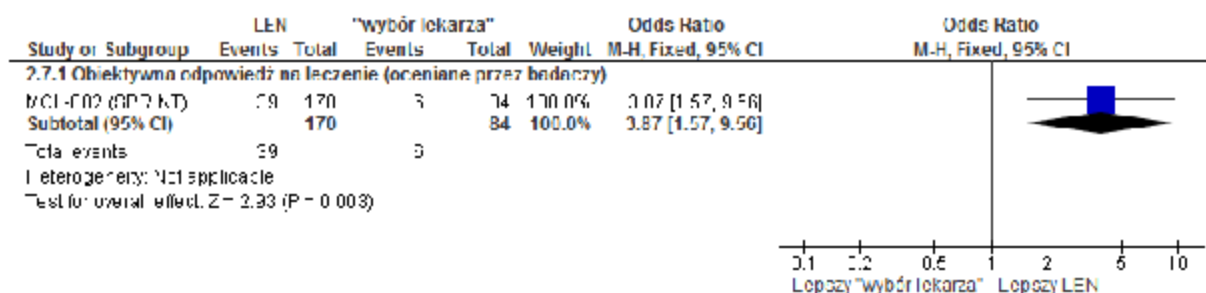


Wyniki przedłużonej obserwacji (publikacja Arcaini 2018, mediana okresu obserwacji 41,3 mies.) wykazały istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie lenalidomidu w porównaniu z „wyborem lekarza” (ocena badaczy: OR=3,87 [95%CI: 1,57; 9,56], p=0,003; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,24], p=0,0002, NNT_{41,3 mies.}=7 [95%CI: 5; 14]).

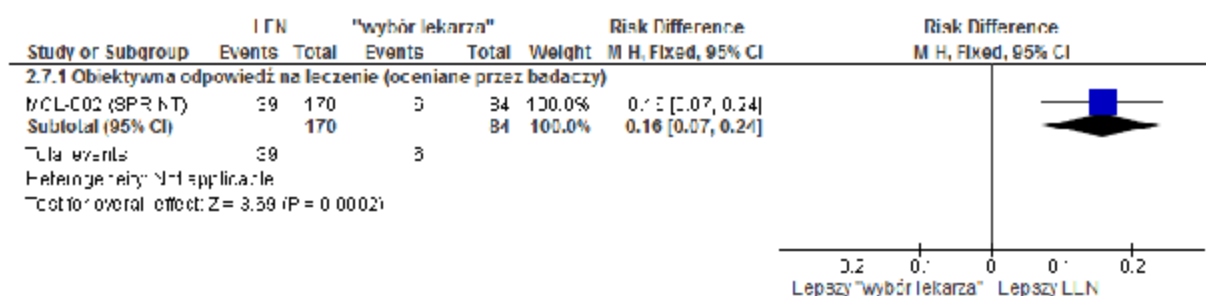
Tab. 29 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy	170/84	3,87 [1,57; 9,56]	p=0,003	0,16 [0,07; 0,24]	p=0,0002	7 [5; 14]

Ryc 8. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy (OR).



Ryc 9. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy (RD).



5.1.2.2 Całkowita odpowiedź (CR) i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (CRu)

W badaniu MCL-002 (SPRINT), ocena przeprowadzona przez niezależną komisję wykazała istotnie statystycznie większe odsetki chorych z całkowitą odpowiedzią i całkowitą

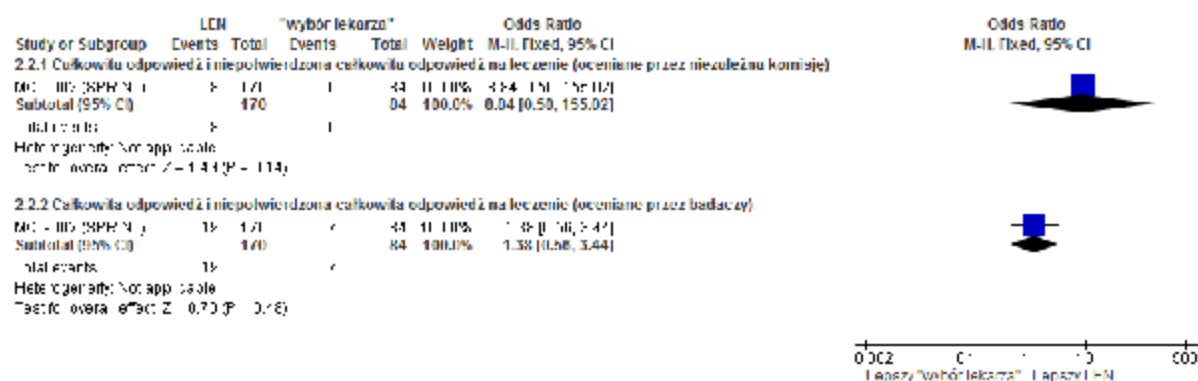
niepotwierdzoną odpowiedzią na leczenie grupie lenalidomidu w porównaniu z „wyboiem lekarza” dla parametru bezwzględnego, natomiast w odniesieniu do parametru względnego wyniki były nieistotne statystycznie. W przypadku oceny przeprowadzonej przez badaczy, wyniki w obu grupach były porównywalne. Uzyskano następujące wyniki:

- Ocena niezależnej komisji: OR=8,84 [95%CI: 0,50; 155,02]; p=ns; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08]; p=0,01; NNT_{15,9 mies.}=22 [95%CI: 12; 94],
- Ocena badaczy: OR=1,38 [95%CI: 0,56; 3,44]; p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,05; 0,10]; p=ns; NNT_{15,9 mies.}=na.

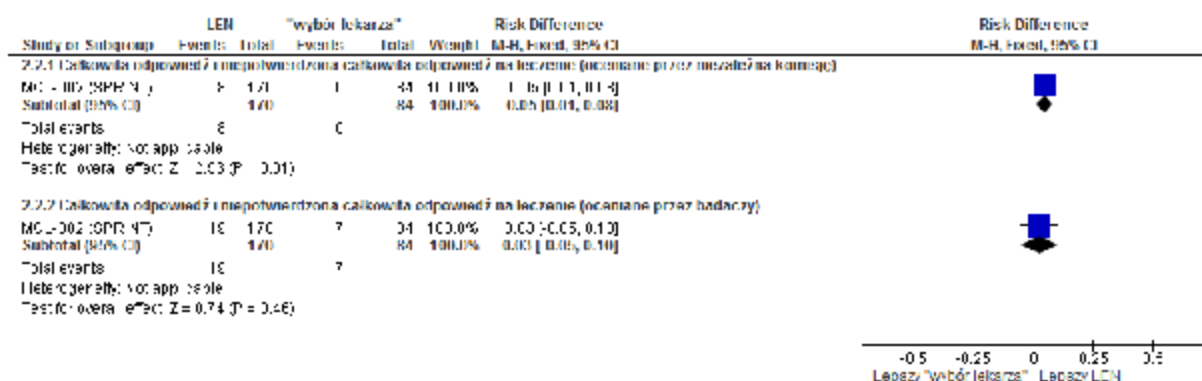
Tab. 30 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Całkowita odpowiedź i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Całkowita odpowiedź i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie oceniane przez niezależną komisję	170/84	8,84 [0,50; 155,02]	ns	0,05 [0,01; 0,08]	p=0,01	22 [12; 94]
Całkowita odpowiedź i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie oceniane przez badaczy	170/84	1,38 [0,56; 3,44]	ns	0,03 [-0,05; 0,10]	ns	na

Ryc 10. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Całkowita odpowiedź i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (OR).



Ryc 11. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Całkowita odpowiedź i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (RD).



5.1.2.3 Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

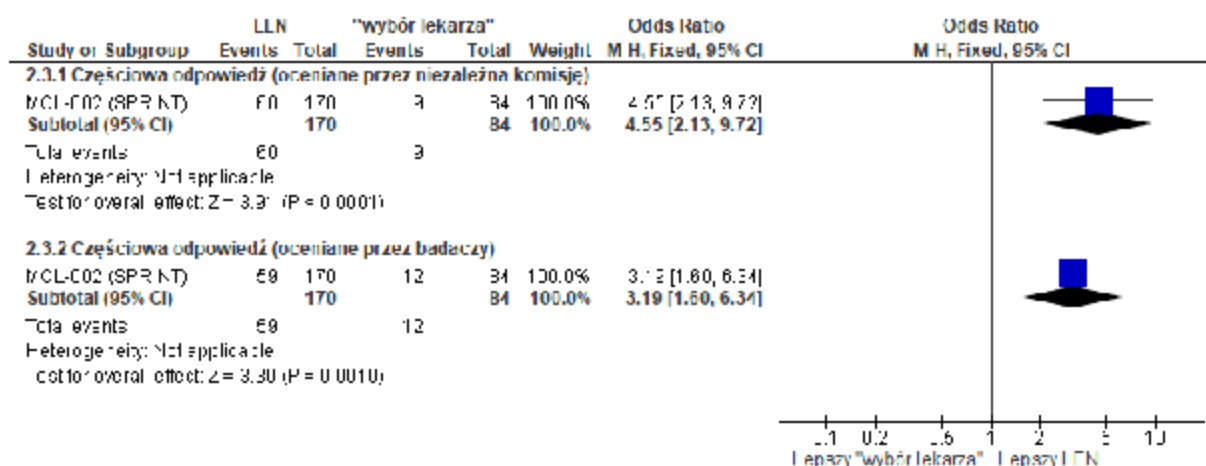
W badaniu MCL-002 (SPRINT) ocena przeprowadzona przez niezależną komisję jak i przez badaczy wykazała istotnie statystycznie większe odsetki chorych z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie lenalidomidu w porównaniu do grupy kontrolnej („wyboru lekarza”) zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego. Uzyskano następujące wyniki:

- Ocena niezależnej komisji: OR=4,55 [95%CI: 2,13; 9,72] $p < 0,0001$; RD=0,25 [95%CI: 0,15; 0,34]; $p < 0,00001$; $NNT_{15,9 \text{ mies.}} = 5$ [95%CI: 3; 7],
- Ocena badaczy: OR=3,19 [95%CI: 1,60; 6,34]; $p = 0,001$; RD=0,20 [95%CI: 0,10; 0,31]; $p < 0,0001$; $NNT_{15,9 \text{ mies.}} = 5$ [95%CI: 4; 10].

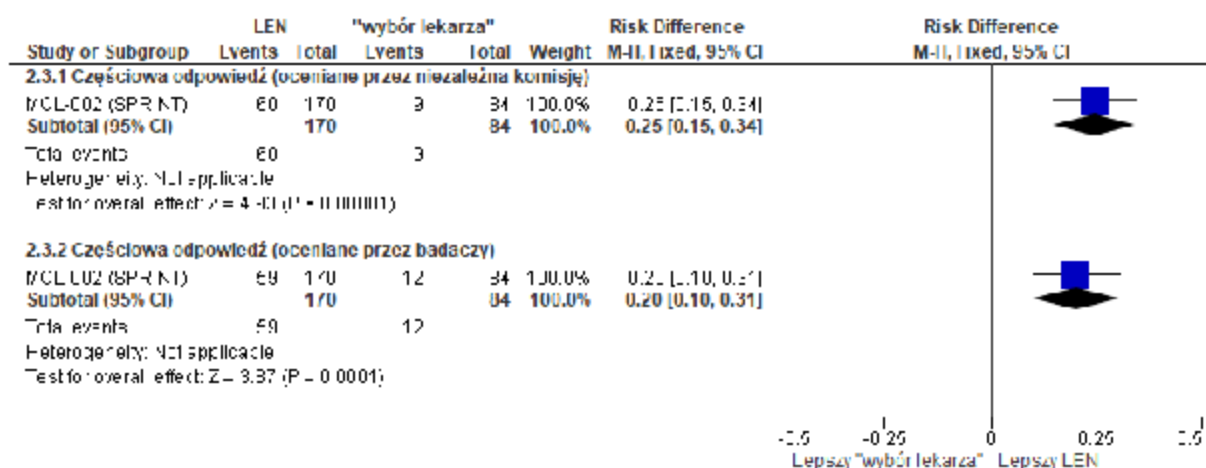
Tab. 31 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Częściowa odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Częściowa odpowiedź na leczenie oceniane przez niezależną komisję	170/84	4,55 [2,13; 9,72]	$p < 0,0001$	0,25 [0,15; 0,34]	$p < 0,00001$	5 [3; 7]
Częściowa odpowiedź na leczenie oceniane przez badaczy	170/84	3,19 [1,60; 6,34]	$p = 0,001$	0,20 [0,10; 0,31]	$p < 0,0001$	5 [4; 10]

Ryc 12. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Częściowa odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (OR).



Ryc 13. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Częściowa odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (RD).



5.1.2.4 Choroba stabilna (SD)

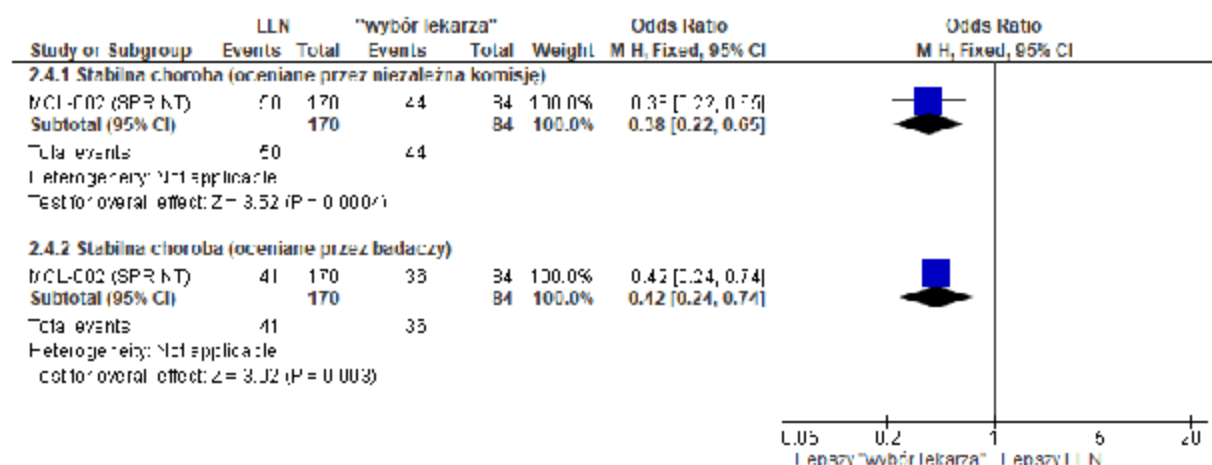
W badaniu MCL-002 (SPRINT) ocena przeprowadzona przez niezależną komisję jak i przez badaczy wykazała istotnie statystycznie większe odsetki chorych ze stabilną chorobą w grupie kontrolnej z „wybozem lekarza” w porównaniu do lenalidomidu zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego. Uzyskano następujące wyniki:

- Ocena niezależnej komisji: OR=0,38 [95%CI: 0,22; 0,65]; p=0,0004; RD=-0,23 [95%CI: -0,36; -0,10]; p=0,0004; NNT_{15,9 mies.}=5 [95%CI: 3; 10],
- Ocena badaczy: OR=0,42 [95%CI: 0,24; 0,74]; p=0,003; RD=-0,19 [95%CI: -0,31; -0,06]; p=0,003; NNT_{15,9 mies.}=6 [95%CI: 4; 16].

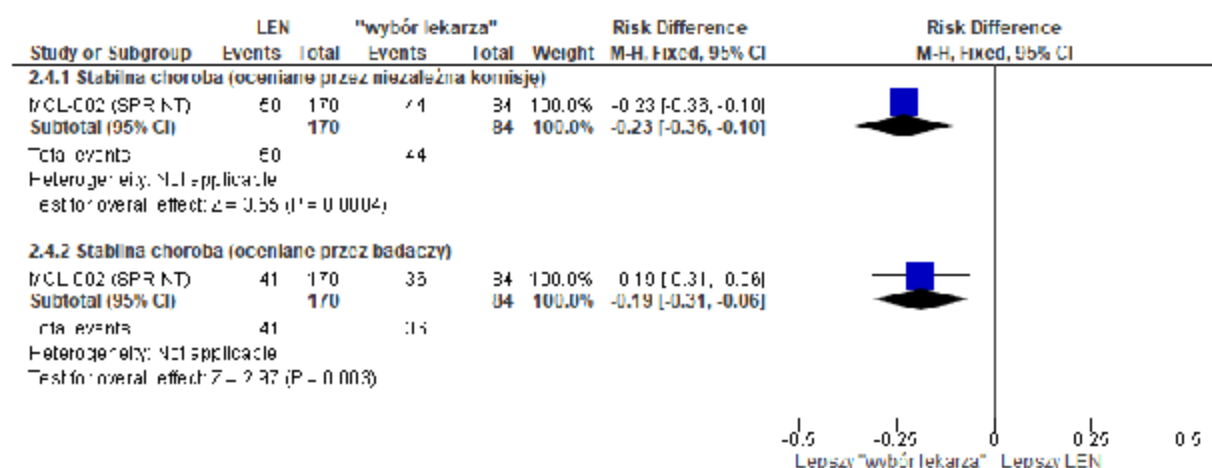
Tab. 32 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Choroba stabilna oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Choroba stabilna oceniana przez niezależną komisję	170/84	0,38 [0,22; 0,65]	p=0,0004	-0,23 [-0,36; -0,10]	p=0,0004	5 [3; 10]
Choroba stabilna oceniana przez badaczy	170/84	0,42 [0,24; 0,74]	p=0,003	-0,19 [-0,31; -0,06]	p=0,003	6 [4; 16]

Ryc 14. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Choroba stabilna oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (OR).



Ryc 15. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Choroba stabilna oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (RD).



5.1.2.5 Progresja choroby (PD)

W badaniu MCL-002 (SPRINT) w wyniku analizy przeprowadzonej oddzielnie przez niezależną komisję oraz przez badaczy otrzymano większe odsetki pacjentów z progresją choroby w

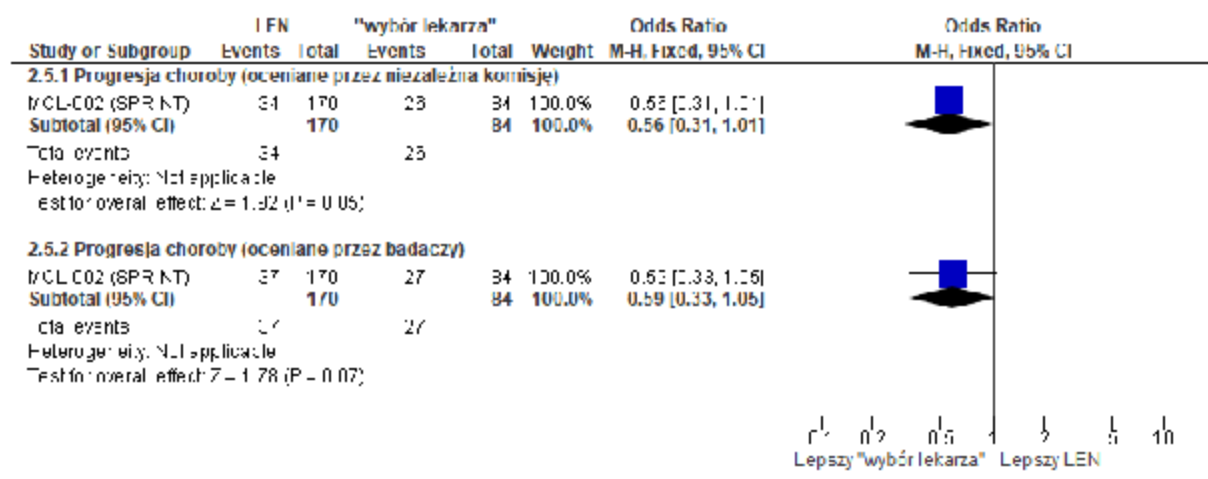
grupie kontrolnej z „wyborem lekarza” w porównaniu do lenalidomidu. Wyniki, które uzyskano były nieistotne statystycznie zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego.

- Ocena niezależnej komisji: OR=0,56 [95%CI: 0,31; 1,01]; p=0,05; RD=-0,11 [95%CI: -0,23; 0,01]; p=ns; NNT_{15,9 mies.}=na,
- Ocena badaczy: OR=0,59 [95%CI: 0,33; 1,05]; p=0,07; RD=-0,10 [95%CI: -0,22; 0,01]; p=ns; NNT_{15,9 mies.}=na.

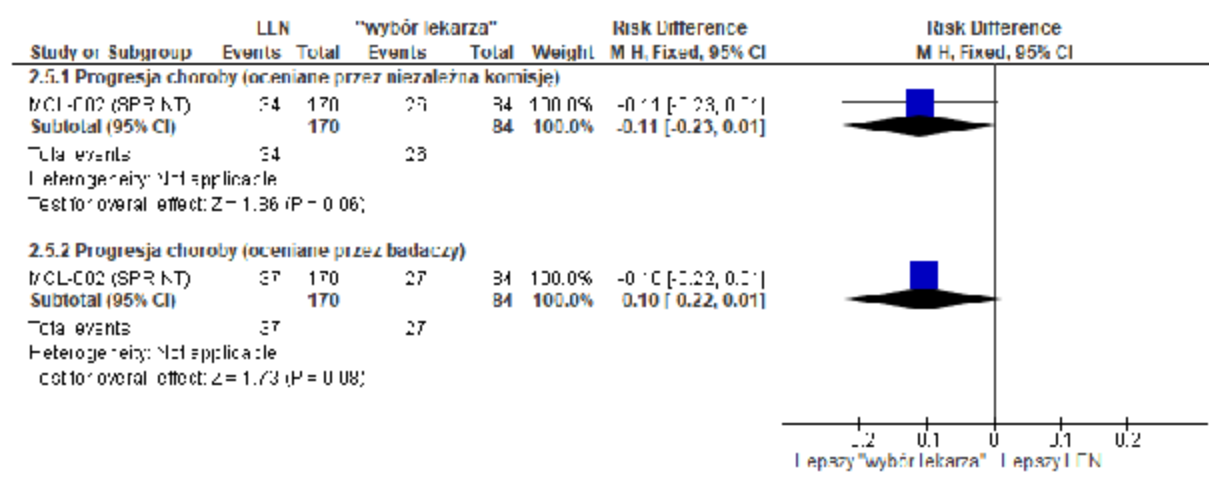
Tab. 33 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Progresa choroby oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Progresa choroby oceniana przez niezależną komisję	170/84	0,56 [0,31; 1,01]	p=0,05	-0,11 [-0,23; 0,01]	ns	na
Progresa choroby oceniana przez badaczy	170/84	0,59 [0,33; 1,05]	p=0,07	-0,10 [-0,22; 0,01]	ns	na

Ryc 16. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Progresa choroby oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (OR).



Ryc 17. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Progresa choroby oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (RD).



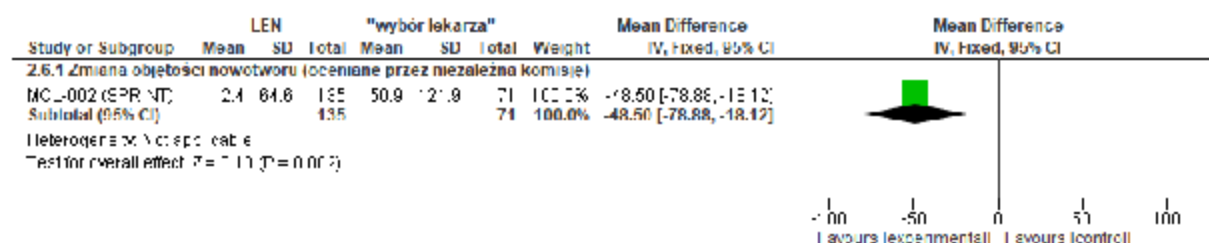
5.1.2.6 Zmiana objętości nowotworu

Stosowanie lenalidomidu powodowało istotny statystycznie mniejszy wzrost objętości nowotworu w porównaniu z preparatem w ramach wyboru lekarza (MD=-48,5% [95%CI: -78,88; -18,12], p=0,002). Ponadto wyniki sugerują, iż większa część pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie lenalidomidem, była związana ze zwiększoną redukcją objętości guza w porównaniu do grupy chorych leczonych preparatem w ramach wyboru lekarza.

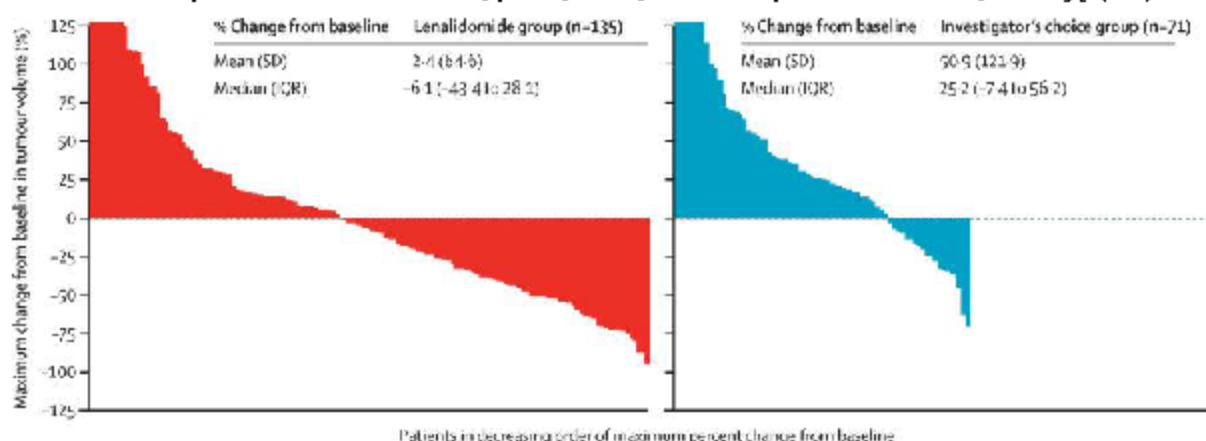
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zmiana objętości nowotworu oceniana przez niezależną komisję.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana objętości nowotworu (maksymalny % wzrost)	1	135/71	-48,5 [-78,88; -18,12]	p=0,002

Ryc 18. Analiza skuteczności w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zmiana objętości nowotworu oceniana przez niezależną komisję (MD).



Ryc 19. Analiza skuteczności w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zmiana objętości nowotworu w porównaniu z wartością początkową oceniana przez niezależną komisję (MD).



5.1.3 Czas do wystąpienia zdarzenia

W badaniu MCL-002 (SPRINT) oceniono czas do wystąpienia zdarzenia analizowany zarówno przez niezależną komisję jak i przez badaczy.

W ramach tej grupy punktów końcowych analizowano mediany w zakresie:

- czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR, ang. *time to first response*),
- czasu do najlepszej odpowiedzi (BR, ang. *time to best response*),
- czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*),
- czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP, ang. *time to progression*).

5.1.3.1 Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR)

W badaniu MCL-002 (SPRINT) czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie był oceniany osobno przez niezależną komisję oraz przez badaczy.

Stosowanie LEN związane było z krótszym czasem do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (ocena badaczy, mediana: 5,5 miesiąca [95%CI: 3,9; 5,9] vs 9,2 miesiąca [95%CI: 5,9; nie osiągnięto]).

Wyniki otrzymane w ramach oceny przeprowadzonej przez niezależną komisję nie umożliwiają przeprowadzenia porównania między grupami (mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie w grupie „wyboru lekarza” nie została osiągnięta).

Tab. 35 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie oceniany przez niezależną komisję (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Czas do uzyskania pierwszej	170 / 84	4,3 [3,9-11,5]	nie osiągnięto	-	-

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
odpowiedzi na leczenie (FR)					

Tab. 36 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie oceniany przez badaczy (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR)	170/84	5,5 [3,9-5,9]	9,2 [5,9 - nie osiągnięto]	-	-

5.1.3.2 Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (BR)

W badaniu MCL-002 (SPRINT) czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie był oceniany osobno przez niezależną komisję oraz przez badaczy.

Stosowanie LEN związane było z krótszym czasem do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (ocena badaczy, mediana: 5,8 miesiąca [95%CI: 4,3; 8,4] vs 13,2 miesiąca [95%CI: 9,2; 20,3]).

Wyniki otrzymane w ramach oceny przeprowadzonej przez niezależną komisję nie umożliwiają przeprowadzenia porównania między grupami (mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie w grupie „wyboru lekarza” nie została osiągnięta).

Tab. 37 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie oceniany przez badaczy (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (BR)	170/84	5,8 [4,3-8,4]	13,2 [9,2-20,3]	bd	bd

Tab. 38 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie oceniany przez niezależną komisję (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (BR)	170/84	6,2 [3,9-11,7]	nie osiągnięto	-	-

5.1.3.3 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

W badaniu MCL-002 (SPRINT) czas trwania odpowiedzi na leczenie był oceniany osobno przez niezależną komisję oraz przez badaczy.

Stosowanie LEN związane było z dłuższym czasem trwania odpowiedzi na leczenie niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (ocena niezależnej komisji, mediana: 16,1 miesiąca [95%CI: 9,5; 20,0] vs 10,4 miesiąca [95%CI: 8,4; 18,6]; ocena badaczy, mediana: 16,2 miesiąca [95%CI: 10,6; 22,6] vs 12,7 miesiąca [95%CI: 6,5; nie osiągnięto]).

Tab. 39 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniany przez niezależną komisję (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	170/84	16,1 [9,5-20,0]	10,4 [8,4-18,6]	bd	bd

Tab. 40 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniany przez badaczy (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	170/84	16,2 [10,6-22,6]	12,7 [6,5-nie osiągnięto]	-	-

5.1.3.4 Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)

W badaniu MCL-002 (SPRINT) czas do wystąpienia progresji choroby był oceniany osobno przez niezależną komisję oraz przez badaczy.

Stosowanie LEN związane było z dłuższym czasem do wystąpienia progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (ocena niezależnej komisji, mediana: 9,1 miesiąca [95%CI: 5,6; 12,2] vs 5,7 miesiąca [95%CI: 3,7; 6,9]; ocena badaczy, mediana: 9,1 miesiąca [95%CI: 5,8; 14,1] vs 5,7 miesiąca [95%CI: 3,7; 8,5]).

Tab. 41 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas do wystąpienia progresji choroby oceniany przez niezależną komisję (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)	170/84	9,1 [5,6-12,2]	5,7 [3,7-6,9]	bd	bd

Tab. 42 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas do wystąpienia progresji choroby oceniany przez badaczy (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)	170/84	9,1 [5,8-14,1]	5,7 [3,7-8,5]	bd	bd

5.1.4 Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu MCL-002 (SPRINT) przeżycie całkowite było oceniane osobno przez niezależną komisję oraz przez badaczy.

Stosowanie LEN związane było z dłuższym przeżyciem całkowitym chorych niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (ocena niezależnej komisji, mediana: 27,9 miesiąca [95%CI: 20,0; 36,9] vs 21,2 miesiąca [95%CI: 16,0; 28,9], HR=0,89 [95%CI: 0,62-1,28]; ocena badaczy, mediana 27,9 miesiąca [95%CI: 20,0; 37,0] vs 21,2 miesiąca [95%CI: 16,0; 29,0]).

Brak istotności statystycznej wyników spowodowany był możliwością zmiany terapii u chorych w grupie kontrolnej na lenalidomid w momencie progresji choroby (39 z 84 chorych [46%] w grupie kontrolnej było leczonych lenalidomidem).

W badaniu MCL-002 (SPRINT) w celu korekty efektu przejścia pacjentów z grupy kontrolnej na terapię lenalidomidem zastosowano metodę Mantel-Bayar (Ryc 20).

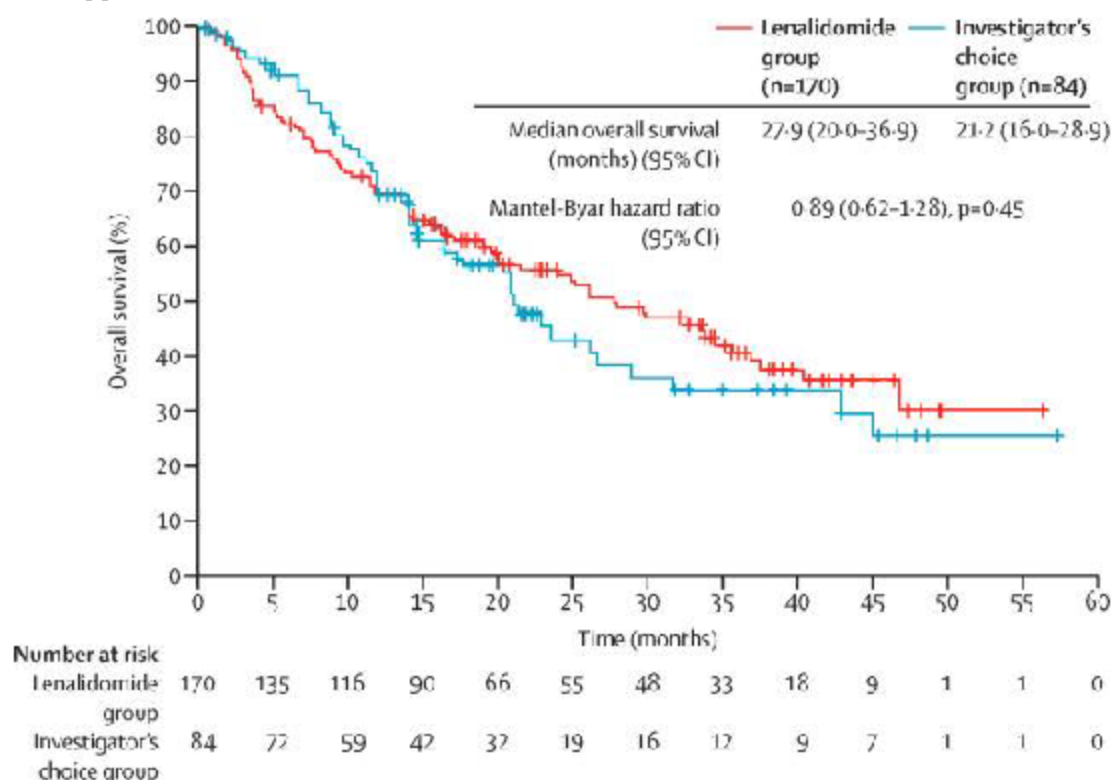
Tab. 43 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Przeżycie całkowite oceniane przez badaczy (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Przeżycie całkowite (OS)	170/84	27,9 [20,0-37,0]	21,2 [16,0-29,0]	bd	bd

Tab. 44 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Przeżycie całkowite oceniane przez niezależną komisję (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Przeżycie całkowite (OS)	170/84	27,9 [20,0-36,9]	21,2 [16,0-28,9]	0,89 [0,62-1,28]	p=0,45

Ryc 20. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Przeżycie całkowite oceniane przez niezależną komisję.

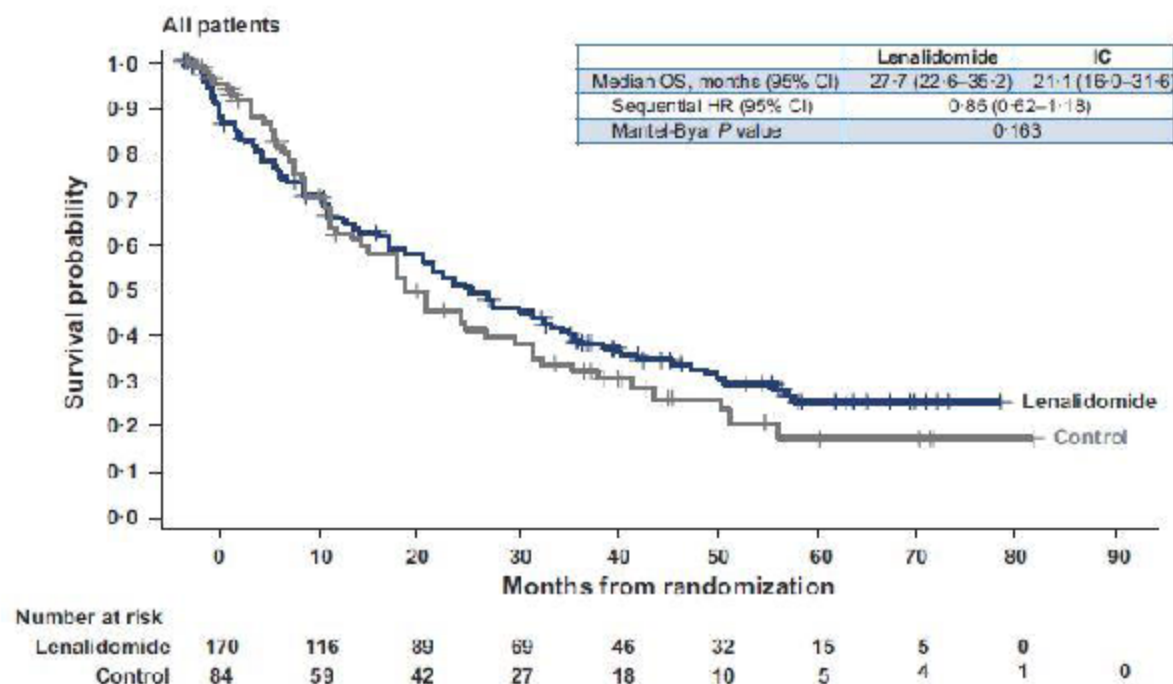


Wyniki przedłużonej obserwacji (publikacja Arcaini 2018, mediana okresu obserwacji 41,3 mies.) wykazały, że stosowanie LEN związane było z dłuższym przeżyciem całkowitym chorych niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (ocena badaczy, mediana 27,7 miesiąca [95%CI: 22,6; 35,2] vs 21,1 miesiąca [95%CI: 16,0; 31,6]; HR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,18], p=0,163).

Tab. 45 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Przeżycie całkowite (OS) oceniane przez badaczy (HR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	LEN, mies., mediana [95% CI]	„wybór lekarza”, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Przeżycie całkowite (OS)	170/84	27,7 [22,6-35,2]	21,1 [16,0-31,6]	0,86 [0,62, 1,18]	p=0,163

Ryc 21. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Przeżycie całkowite (OS) oceniane przez badaczy.



5.1.5 Jakość życia

W badaniu MCL-002 (SPRINT) oceniono jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC, ang. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer).

Charakterystykę kwestionariusza przedstawiono w aneksie 14.6.

W grupie pacjentów przyjmujących lenalidomid zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych u których odnotowano znaczącą klinicznie poprawę w przypadku:

- Funkcji fizycznych: OR=3,50 [95%CI: 1,49; 8,18]; p=0,003; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,25]; p=0,0004; NNT_{15,9 mies.}=7 [95%CI: 5; 15],
- Bólu: OR=1,92 [95%CI: 1,00; 3,67]; p=0,047; RD=0,12 [95%CI: 0,01; 0,22]; p=0,03; NNT_{15,9 mies.}=9 [95%CI: 5; 114],
- Problemów finansowych (wynik istotny statystycznie tylko dla parametru bezwzględnego): OR=2,20 [95%CI: 0,97; 5,02]; p=ns; RD=0,09 [95%CI: 0,01; 0,18]; p=0,03; NNT_{15,9 mies.}=11 [95%CI: 6; 143].

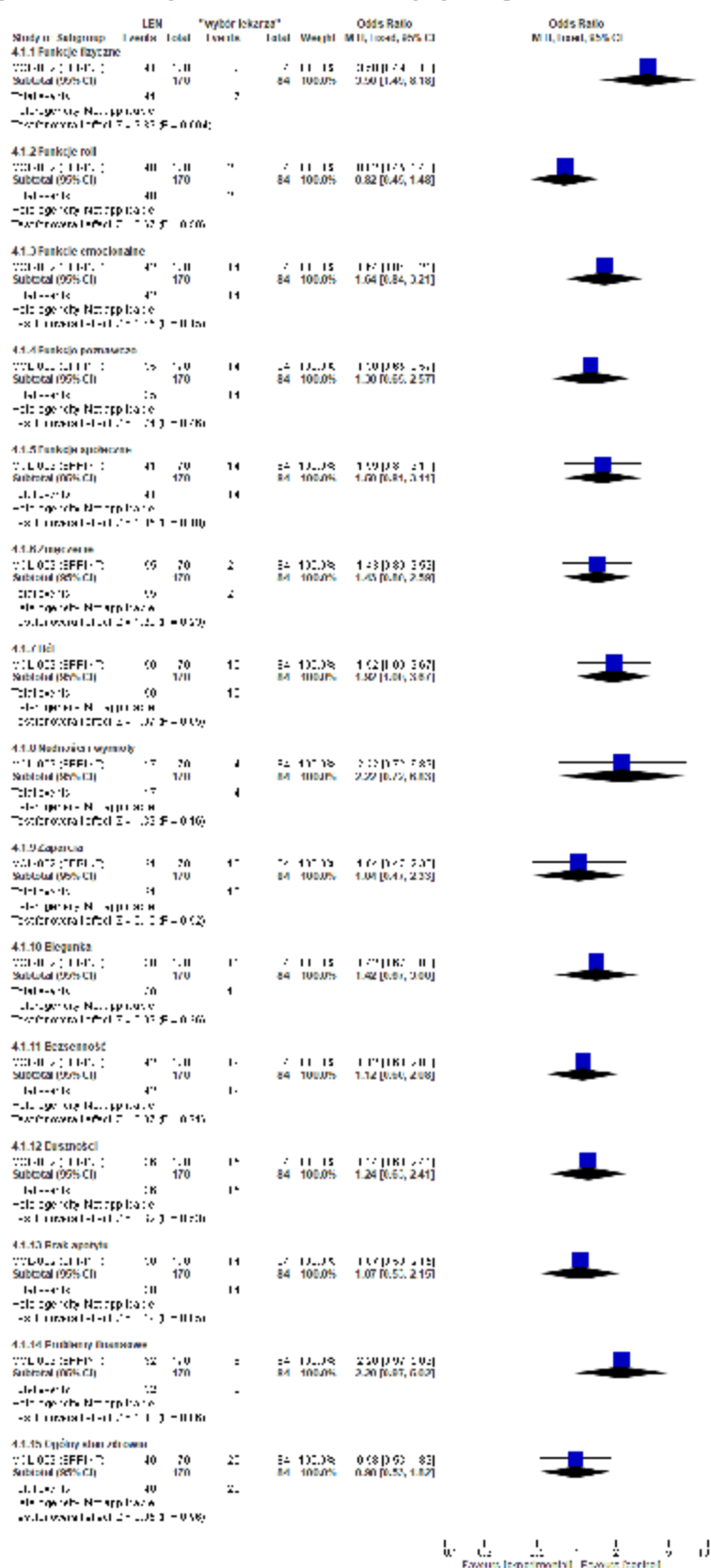
W odniesieniu do pozostałych domen wyniki były porównywalne w grupach lenalidomidu i wyboru lekarza.

Tab. 46 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę istotną klinicznie.

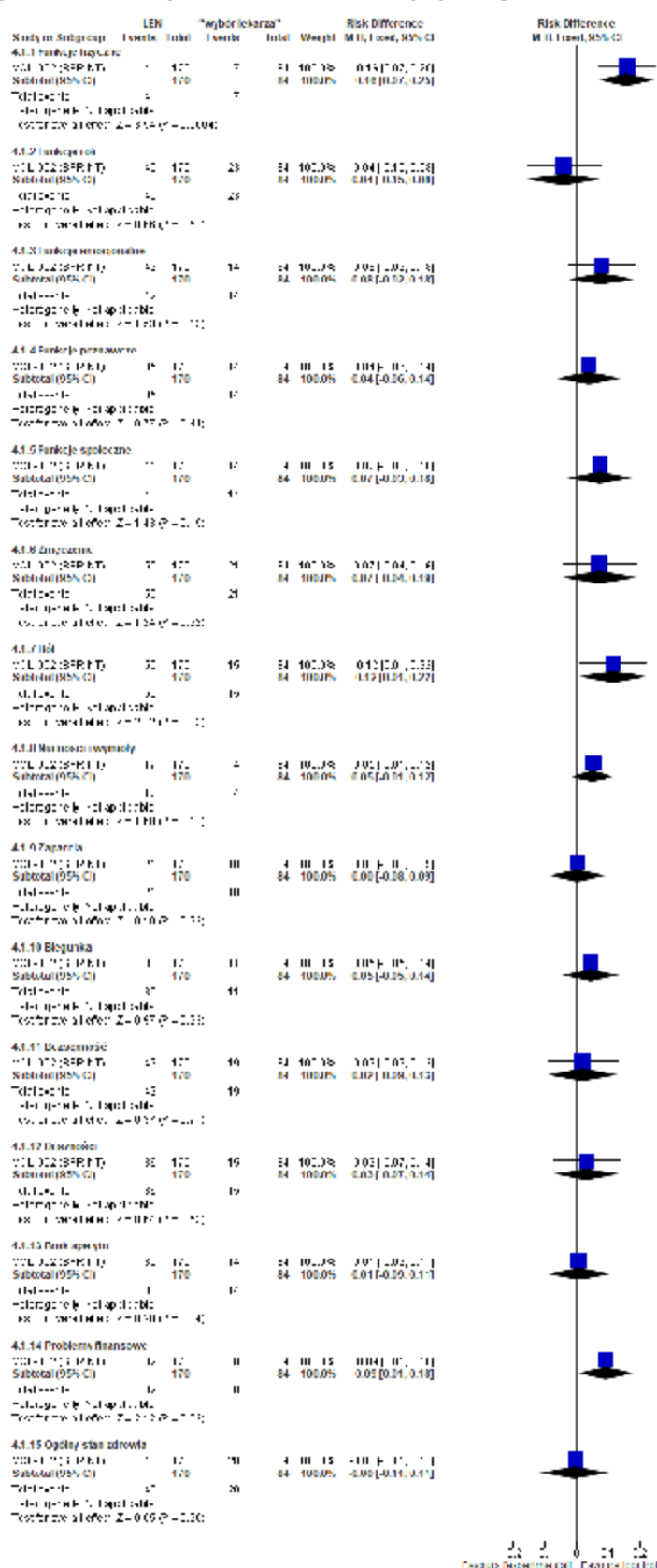
Domena*	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Funkcje fizyczne	170/84	3,50 [1,49; 8,18]	p=0,003	0,16 [0,07; 0,25]	p=0,0004	7 [5; 15]
Funkcje roli	170/84	0,82 [0,45; 1,48]	ns	-0,04 [-0,15; 0,08]	ns	na
Funkcje emocjonalne	170/84	1,64 [0,84; 3,21]	ns	0,08 [-0,02; 0,18]	ns	na
Funkcje poznawcze	170/84	1,30 [0,65; 2,57]	ns	0,04 [-0,06; 0,14]	ns	na
Funkcje społeczne	170/84	1,59 [0,81; 3,11]	ns	0,07 [-0,03; 0,18]	ns	na
Zmęczenie	170/84	1,43 [0,80; 2,59]	ns	0,07 [-0,04; 0,19]	ns	na
Ból	170/84	1,92 [1,00; 3,67]	p=0,047	0,12 [0,01; 0,22]	p=0,03	9 [5; 114]
Nudności i wymioty	170/84	2,22 [0,72; 6,83]	ns	0,05 [-0,01; 0,12]	ns	na
Zaparcia	170/84	1,04 [0,47; 2,33]	ns	0,00 [-0,08; 0,09]	ns	na
Biegunka	170/84	1,42 [0,67; 3,00]	ns	0,05 [-0,05; 0,14]	ns	na
Bezsennaść	170/84	1,12 [0,60; 2,08]	ns	0,02 [-0,09; 0,13]	ns	na
Duszności	170/84	1,24 [0,63; 2,41]	ns	0,03 [-0,07; 0,14]	ns	na
Brak apetytu	170/84	1,07 [0,53; 2,15]	ns	0,01 [-0,09; 0,11]	ns	na
Problemy finansowe	170/84	2,20 [0,97; 5,02]	ns	0,09 [0,01; 0,18]	p=0,03	11 [6; 143]
Ogólny stan zdrowia	170/84	0,98 [0,53; 1,82]	ns	-0,00 [-0,11; 0,11]	ns	na

*poprawę o co najmniej 10% w domenie uznano za wynik istotny klinicznie.

Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę istotną klinicznie (OR).



Ryc 23. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę istotną klinicznie (RD).



6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego monoterapię lenalidomidem z monoterapią preparatem w ramach „wyboru lekarza” (badanie MCL-002, SPRINT).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- Zdarzenia niepożądane łącznie,
- Hematologiczne zdarzenia niepożądane:
 - Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2,
 - Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4,
- Niehematologiczne zdarzenia niepożądane:
 - Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2,
 - Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

Bezpieczeństwo w badaniach oceniano w populacji chorych, którzy otrzymywali leczenie.

Mediana okresu obserwacji chorych w badaniu MCL-002 (SPRINT) wynosiła 15,9 miesięcy (publikacja główna Trneny 2016) oraz 41,3 miesiąca (publikacja Arcaini 2018), jednakże wyniki bezpieczeństwa zostały zaprezentowane jedynie w publikacji głównej.

6.1 Lenalidomid vs „wybór lekarza”

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego lenalidomidu z „wybozem lekarza” na podstawie badania MCL-002 (SPRINT) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 47. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia hematologiczne i niehematologiczne ($\geq 10\%$ stopień 1-2, $\geq 5\%$ stopień 3-4).

Zdarzenie	Lenalidomid (n=167)				„Wybór lekarza” (n=83)			
	Stopień 1-2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Stopień 3-4, n (%)	Stopień 1-2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Stopień 3-4, n (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie	140 (84%)				50 (60%)			
Hematologiczne								
Anemia	34 (20%)	12 (7%)	2 (1%)	14 (8%)	13 (16%)	5 (6%)	1 (1%)	6 (7%)
Trombocytopenia	31 (19%)	25 (15%)	5 (3%)	30 (18%)	10 (12%)	16 (19%)	7 (8%)	23 (28%)
Leukopenia	15 (9%)	11 (7%)	2 (1%)	13 (8%)	9 (11%)	5 (6%)	4 (5%)	9 (11%)
Neutropenia	12 (7%)	40 (24%)	33 (20%)	73 (44%)	1 (1%)	13 (16%)	15 (18%)	28 (34%)
Gorączka neutropeniczna	0	7 (4%)	3 (2%)	10 (6%)	0	2 (2%)	0	2 (2%)
Niehematologiczne								
Zmęczenie	33 (20%)	2 (1%)	0	2 (1%)	4 (5%)	0	0	0
Biegunka	32 (19%)	5 (3%)	1 (1%)	6 (4%)	8 (10%)	0	0	0
Zaparcia	28 (17%)	1 (1%)	0	1 (0,6%)	5 (6%)	0	0	0
Zapalenie nosogardła	25 (16%)	0	0	0	5 (6%)	0	0	0
Astenia	24 (14%)	2 (1%)	0	2 (1%)	11 (13%)	0	0	0

Ostra gorączka (pyreksja)	24 (14%)	3 (2%)	1 (1%)	4 (2%)	9 (11%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	19 (11%)	1 (1%)	0	1 (0,6%)	4 (5%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Kaszel	19 (11%)	0	0	0	3 (4%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Zmniejszony apetyt	18 (11%)	1 (1%)	0	1 (0,6%)	3 (4%)	0	0	0
Nudności	18 (11%)	0	0	0	12 (14%)	0	0	0
Wysypka	18 (11%)	0	0	0	3 (4%)	0	0	0
Obrzęki obwodowe	16 (10%)	1 (1%)	0	1 (0,6%)	9 (11%)	0	0	0
Wymioty	10 (6%)	0	0	0	9 (11%)	0	0	0
Zapalenie płuc	5 (3%)	5 (3%)	1 (1%)	6 (4%)	2 (2%)	2 (2%)	0	2 (2%)

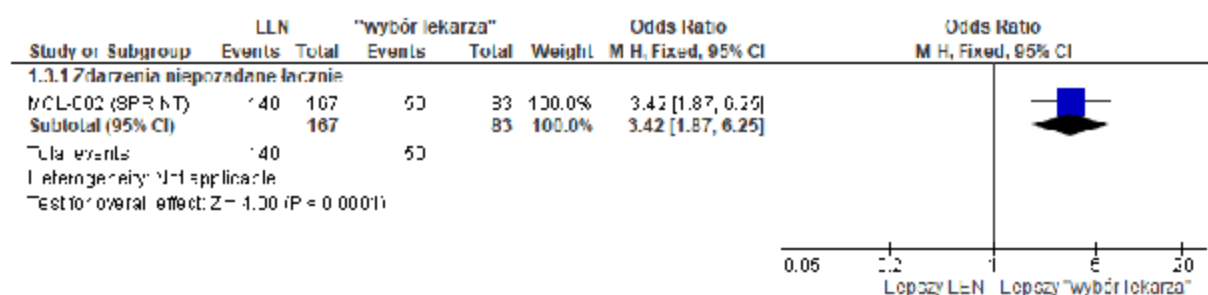
6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu MCL-002 (SPRINT) istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu występowały zdarzenia niepożądane w porównaniu z wyborem lekarza. Uzyskano następujące wyniki: OR=3,42 [95%CI: 1,87; 6,25]; $p < 0,0001$; RD=0,24 [95%CI: 0,12; 0,36]; $p = 0,0001$; $NNH_{15,9 \text{ mies.}} = 4$ [95%CI: 2; 8].

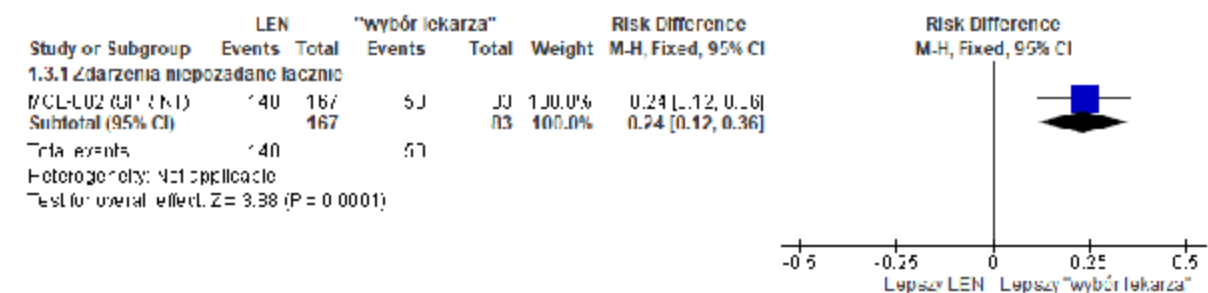
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	1	167/83	3,42 [1,87; 6,25]	$p < 0,0001$	0,24 [0,12; 0,36]	$p = 0,0001$	4 [2; 8]

Ryc 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.1.2 Hematologiczne zdarzenia niepożądane

W badaniu MCL-002 (SPRINT) oceniono odsetek pacjentów z hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi, tj.:

- anemia,
- trombocytopenia,
- leukopenia,

- neutropenia,
- gorączka neutropeniczna.

Powyższe zdarzenia niepożądane analizowano w podziale na stopień ciężkości:

- stopień 1-2 - łagodne, umiarkowane zdarzenie niepożądane,
- stopień 3-4 - ciężkie zdarzenie niepożądane, zdarzenie niepożądane zagrażające życiu lub zagrażające upośledzeniem.

6.1.2.1 Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2

W badaniu MCL-002 (SPRINT) częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 1-2 była porównywalna w grupach lenalidomidu i „wyboru lekarza” za wyjątkiem:

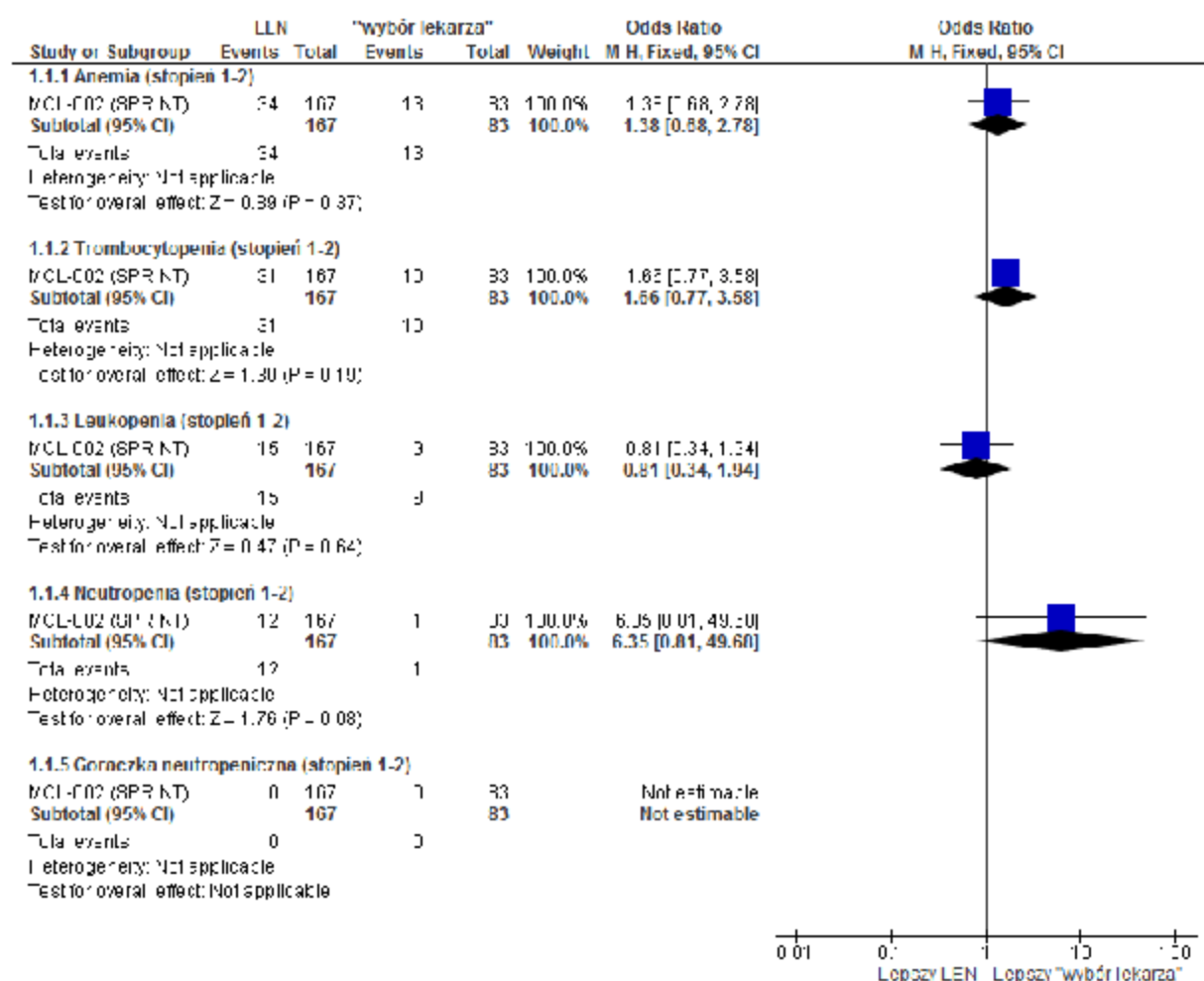
- Neutropenii - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości występowania neutropenii w obu grupach: OR=6,35 [95%CI, 0,81; 49,68], p=ns, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,01, NNH_{15,9 mies.} = 16 [95%CI: 9; 70].

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia hematologiczne (stopień 1-2).

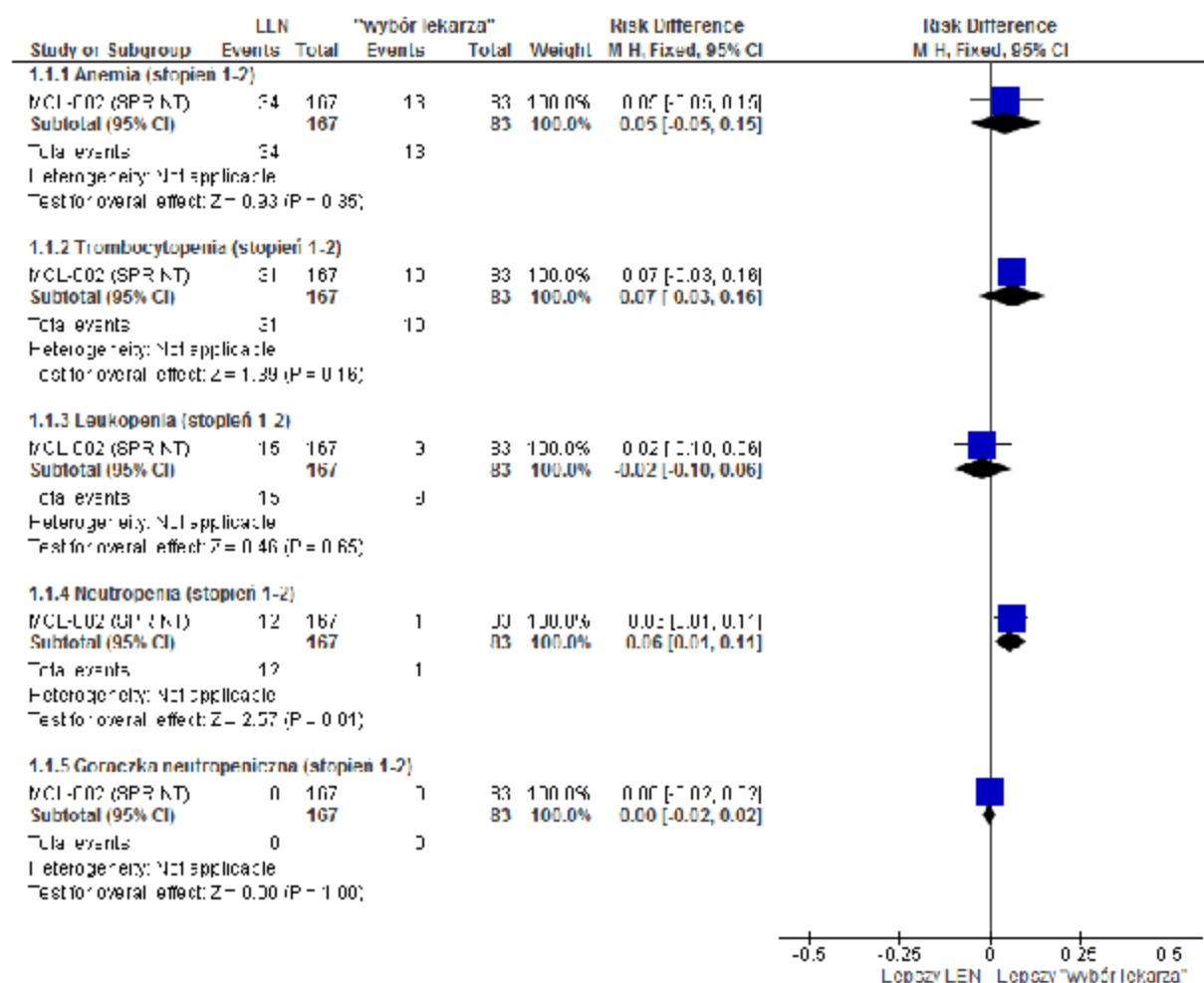
Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Anemia	1	167/83	1,38 [0,68; 2,78]	ns	0,05 [-0,05; 0,15]	ns	na
Trombocytopenia	1	167/83	1,66 [0,77; 3,58]	ns	0,07 [-0,03; 0,16]	ns	na
Leukopenia	1	167/83	0,81 [0,34; 1,94]	ns	-0,02 [-0,10; 0,06]	ns	na
Neutropenia	1	167/83	6,35 [0,81; 49,68]	ns	0,06 [0,01; 0,11]	p=0,01	16 [9; 70]
Gorączka neutropeniczna	1	167/83	NE	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na

NE - nie oszacowano (ang. *not estimable*).

Ryc 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia hematologiczne (stopień 1-2) (OR).



Ryc 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia hematologiczne (stopień 1-2) (RD).



6.1.2.2 Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4

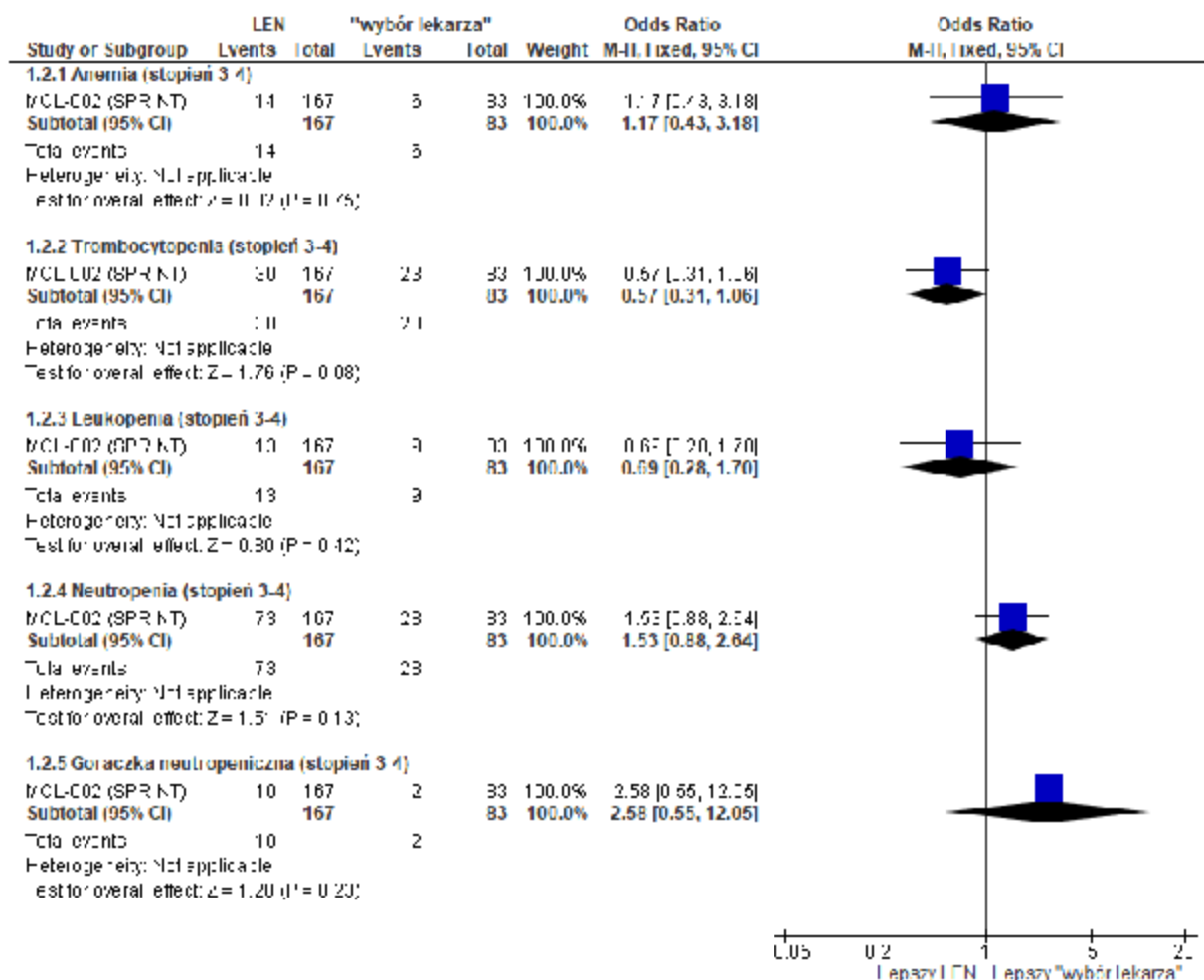
W badaniu MCL-002 (SPRINT) częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 była porównywalna w obu grupach.

Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia hematologiczne (stopień 3-4).

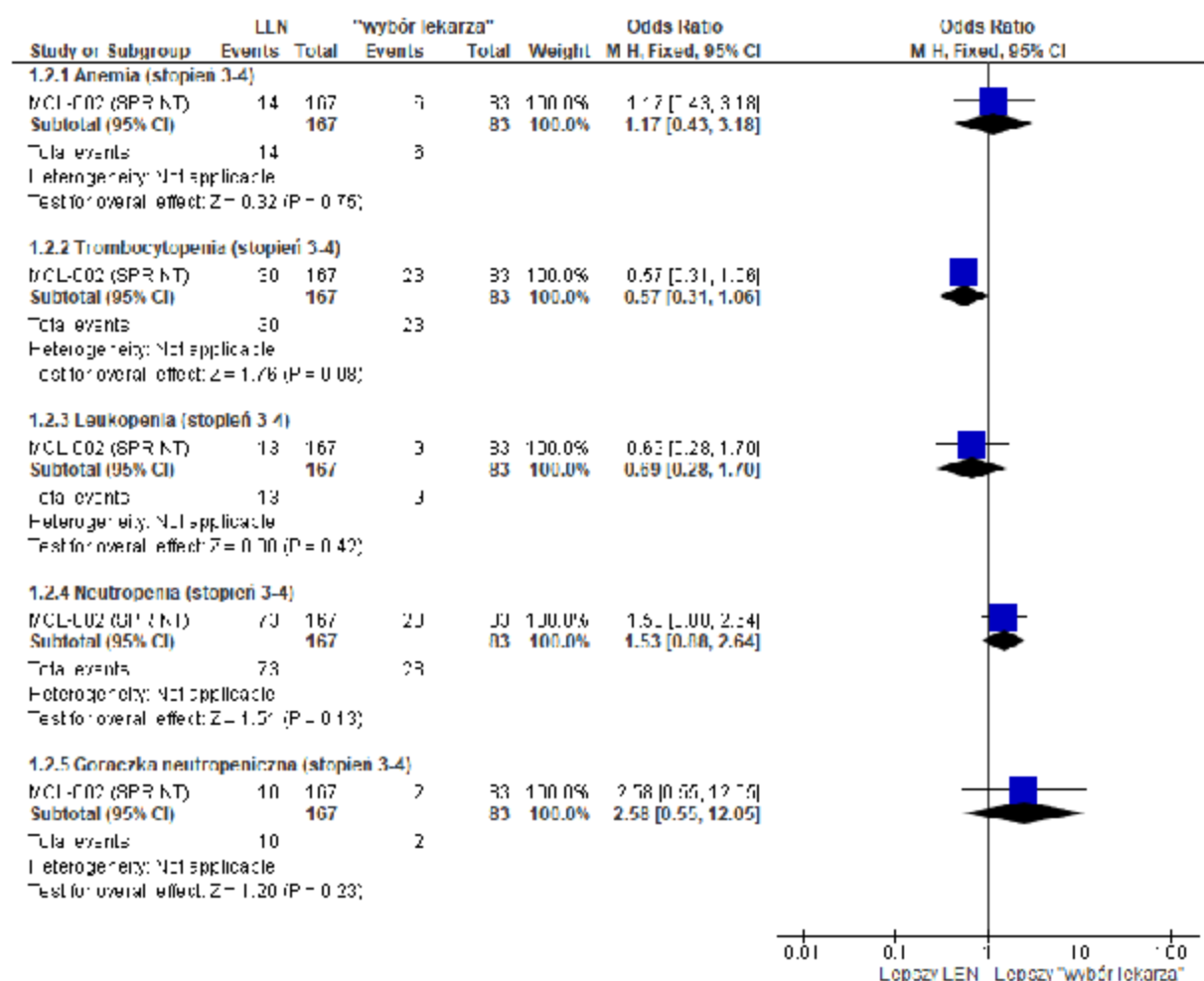
Punkt końcowy	Liczba badań	N ₁ /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Anemia	1	167/83	1,17 [0,43; 3,18]	ns	0,01 [-0,06; 0,08]	ns	na
Trombocytopenia	1	167/83	0,57 [0,31; 1,06]	ns	-0,10 [-0,21; 0,02]	ns	na
Leukopenia	1	167/83	0,69 [0,28; 1,70]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na
Neutropenia	1	167/83	1,53 [0,88; 2,64]	ns	0,10 [-0,03; 0,23]	ns	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N ₁ /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Gorączka neutropeniczna	1	167/83	2,58 [0,55; 12,05]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na

Ryc 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia hematologiczne (stopień 3-4) (OR).



Ryc 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia hematologiczne (stopień 3-4) (RD).



6.1.3 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

W badaniu MCL-002 (SPRINT) oceniono odsetek pacjentów także z niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi, tj.:

- zmęczenie,
- biegunka,
- zaparcia,
- zapalenie nosogardła,
- astenia,
- pyreksja,
- zakażenia górnych dróg oddechowych,
- kaszel,
- zmniejszony apetyt,

- nudności,
- wysypka,
- obrzęki obwodowe,
- wymioty,
- zapalenie płuc.

Powyższe zdarzenia niepożądane analizowano w podziale na stopień ciężkości:

- stopień 1-2 - łagodne, umiarkowane zdarzenie niepożądane,
- stopień 3-4 - ciężkie zdarzenie niepożądane, zdarzenie niepożądane zagrażające życiu lub zagrażające upośledzeniem.

6.1.3.1 Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2

W badaniu MCL-002 (SPRINT) częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 1-2 była porównywalna w grupach lenalidomidu i preparatu w ramach „wyboru lekarza” za wyjątkiem:

- Zmęczenia - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu w ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru względnego i bezwzględnego: OR=4,86 [95%CI: 1,66; 14,24]; p=0,004; RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,23]; p=0,0001; NNH_{15,9 mies.} = 6 [95%CI: 4; 13],
- Biegunki - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości występowania biegunki w obu grupach: OR=2,22 [95%CI: 0,97; 5,07]; p=ns; RD=0,10 [95%CI: 0,01; 0,18]; p=0,03; NNH_{15,9 mies.} = 10 [95%CI: 5; 123],
- Zaparcia - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru względnego i bezwzględnego: OR=3,14 [95%CI: 1,17; 8,47]; p=0,02; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,18]; p=0,006; NNH_{15,9 mies.} = 9 [95%CI: 5; 32],
- Zapalenia nosogardła - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru względnego i bezwzględnego: OR=2,75 [95%CI: 1,01; 7,46]; p=0,047; RD=0,09 [95%CI: 0,01; 0,16]; p=0,02; NNH_{15,9 mies.} = 11 [95%CI: 6; 66],
- Kaszlu - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości występowania kaszlu w obu grupach: OR= 3,42 [95%CI: 0,98; 11,92]; p=ns; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,14]; p=0,02; NNH_{15,9 mies.} = 12 [95%CI: 7; 67],
- Zmniejszonego apetytu - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak

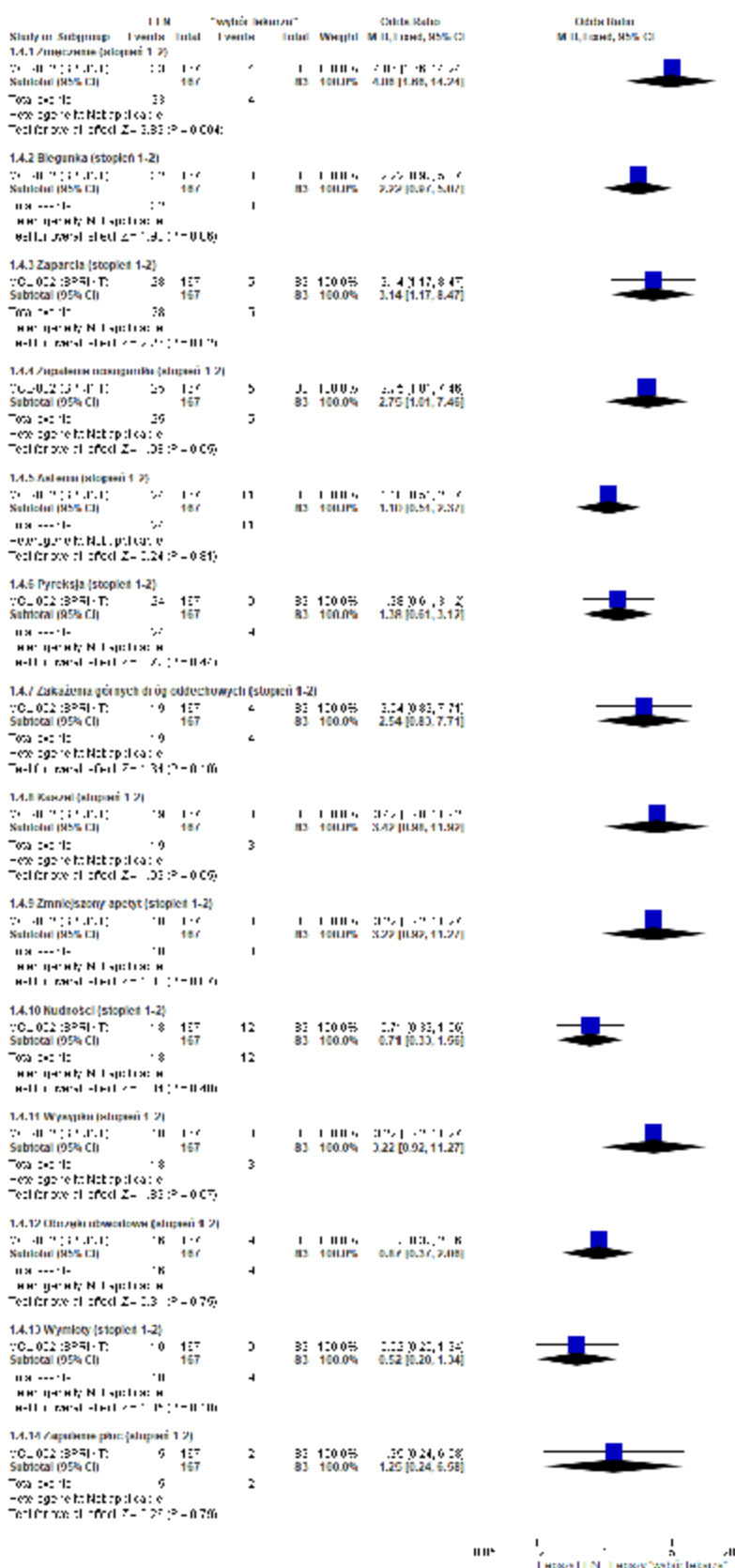
istotnych różnic w częstości występowania zmniejszonego apetytu w obu grupach: OR=3,22 [95%CI: 0,92; 11,27]; p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13]; p=0,02; NNH_{15,9 mies.} = 13 [95%CI: 7; 102],

- Wysypki - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości występowania wysypki w obu grupach: OR=3,22 [95%CI: 0,92; 11,27]; p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13]; p=0,02; NNH_{15,9 mies.} = 13 [95%CI: 7; 102].

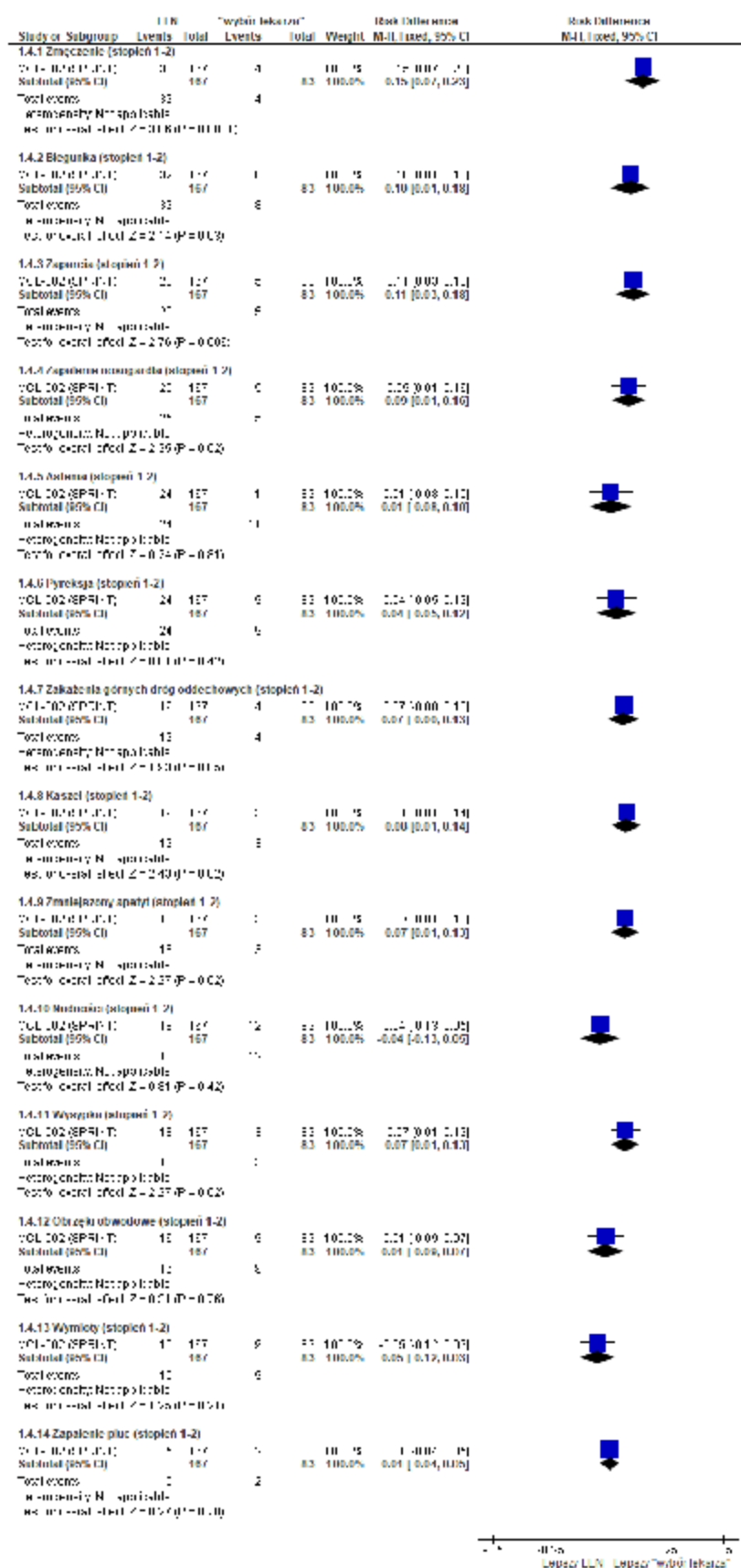
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niehematologiczne (stopień 1-2).

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zmęczenie	1	167/83	4,86 [1,66; 14,24]	p=0,004	0,15 [0,07; 0,23]	p=0,0001	6 [4; 13]
Biegunka	1	167/83	2,22 [0,97; 5,07]	ns	0,10 [0,01; 0,18]	p=0,03	10 [5; 123]
Zaparcia	1	167/83	3,14 [1,17; 8,47]	p=0,02	0,11 [0,03; 0,18]	p=0,006	9 [5; 32]
Zapalenie nosogardła	1	167/83	2,75 [1,01; 7,46]	p=0,047	0,09 [0,01; 0,16]	p=0,02	11 [6; 66]
Astenia	1	167/83	1,10 [0,51; 2,37]	ns	0,01 [-0,08; 0,10]	ns	na
Pyreksja	1	167/83	1,38 [0,61; 3,12]	ns	0,04 [-0,05; 0,12]	ns	na
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1	167/83	2,54 [0,83; 7,71]	ns	0,07 [-0,00; 0,13]	ns	na
Kaszel	1	167/83	3,42 [0,98; 11,92]	ns	0,08 [0,01; 0,14]	p=0,02	12 [7; 67]
Zmniejszony apetyt	1	167/83	3,22 [0,92; 11,27]	ns	0,07 [0,01; 0,13]	p=0,02	13 [7; 102]
Nudności	1	167/83	0,71 [0,33; 1,56]	ns	-0,04 [-0,13; 0,05]	ns	na
Wysypka	1	167/83	3,22 [0,92; 11,27]	ns	0,07 [0,01; 0,13]	p=0,02	13 [7; 102]
Obrzęki obwodowe	1	167/83	0,87 [0,37; 2,06]	ns	-0,01 [-0,09; 0,07]	ns	na
Wymioty	1	167/83	0,52 [0,20; 1,34]	ns	-0,05 [-0,12; 0,03]	ns	na
Zapalenie płuc	1	167/83	1,25 [0,24; 6,58]	ns	0,01 [-0,04; 0,05]	ns	na

Ryc 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niehematologiczne (stopień 1-2) (OR).



Ryc 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niehematologiczne (stopień 1-2) (RD).



6.1.3.2 Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4

W badaniu MCL-002 (SPRINT) częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 była porównywalna w grupach lenalidomidu i preparatu w ramach „wyboru lekarza” z wyjątkiem:

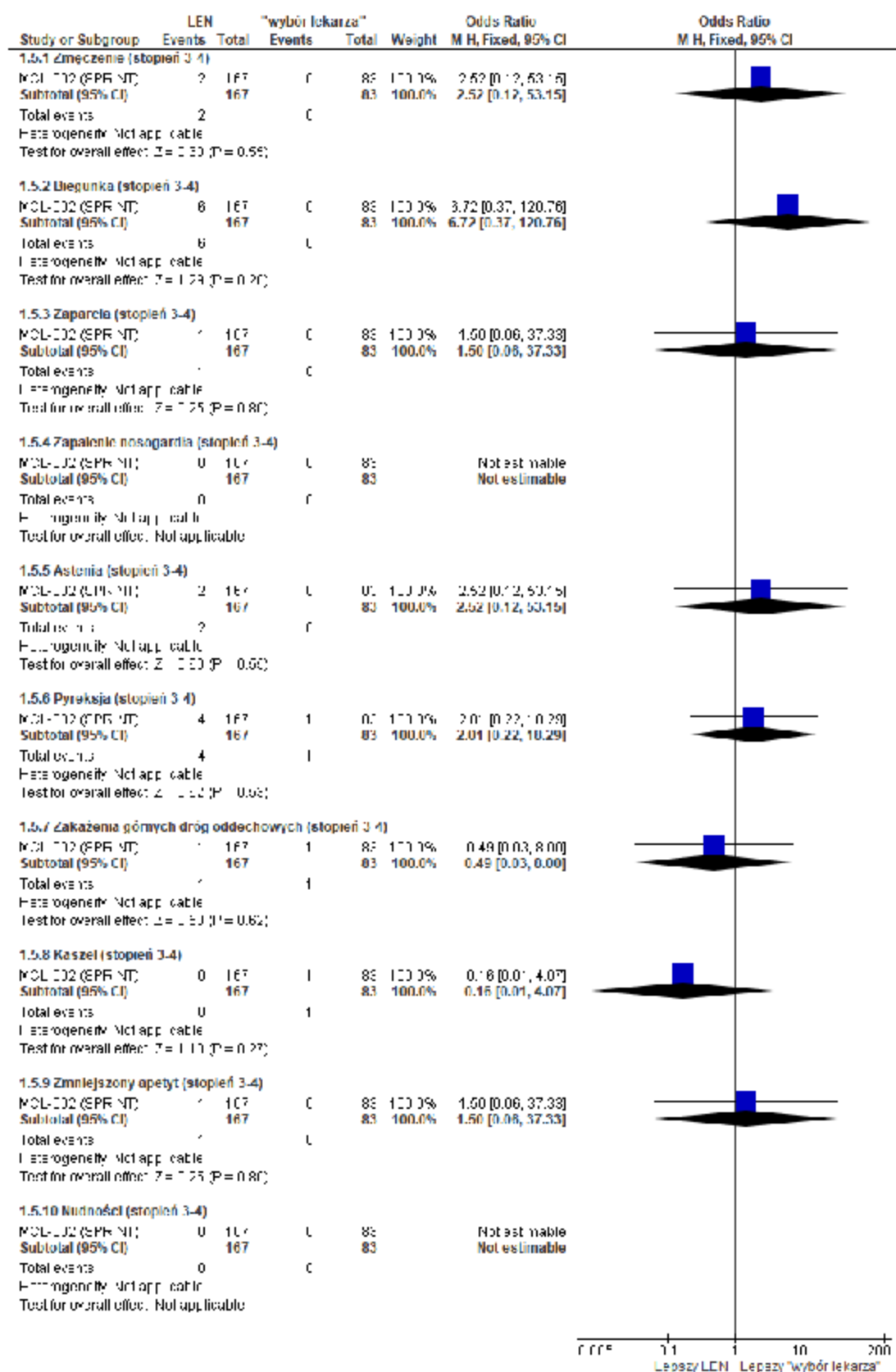
- Biegunki - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości występowania biegunki w obu grupach: OR= 6,72 [95%CI: 0,37; 120,76]; p=ns; RD=0,04 [95%CI: 0,00; 0,07]; p=0,04; NNH_{15,9 mies.} = 27 [95%CI: 14; 408].

Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niehematologiczne (stopień 3-4).

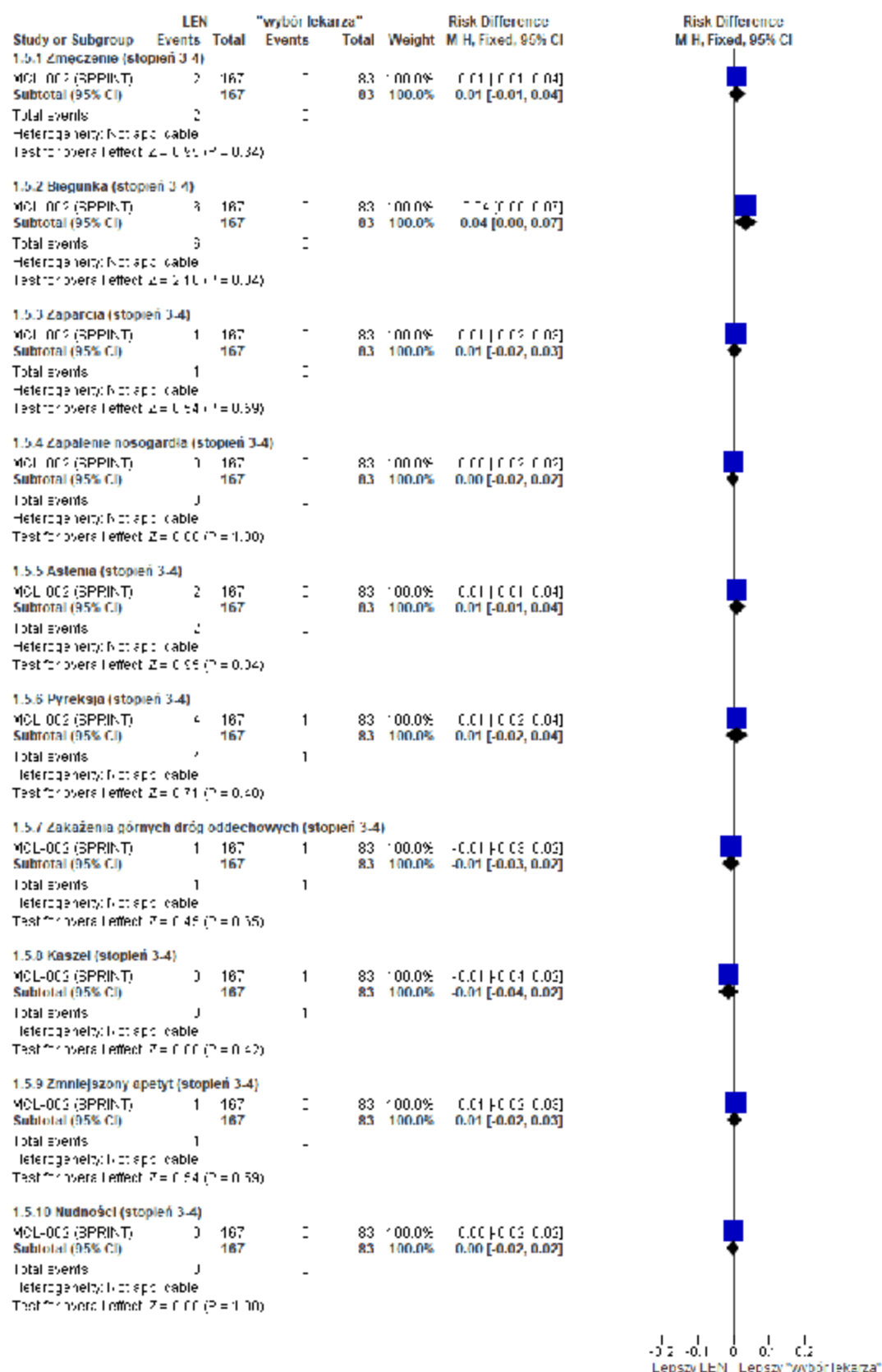
Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zmęczenie	1	167/83	2,52 [0,12; 53,15]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
Biegunka	1	167/83	6,72 [0,37; 120,76]	ns	0,04 [0,00; 0,07]	p=0,04	27 [14; 408]
Zaparcia	1	167/83	1,50 [0,06; 37,33]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
Zapalenie nosogardła	1	167/83	NE	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Astenia	1	167/83	2,52 [0,12; 53,15]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
Pyreksja	1	167/83	2,01 [0,22; 18,29]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1	167/83	0,49 [0,03; 8,00]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Kaszel	1	167/83	0,16 [0,01; 4,07]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Zmniejszony apetyt	1	167/83	1,50 [0,06; 37,33]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
Nudności	1	167/83	NE	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Wysypka	1	167/83	NE	na	NE	na	na
Obrzęki obwodowe	1	167/83	NE	na	NE	na	na
Wymioty	1	167/83	NE	na	NE	na	na
Zapalenie płuc	1	167/83	0,74 [0,20; 2,68]	ns	-1,23 [-6,63; 4,18]	ns	na

NE - nie oszacowano (ang. *not estimable*).

Ryc 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niehematologiczne (stopień 3-4) (OR).



Ryc 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niehematologiczne (stopień 3-4) (RD).



7 Analiza efektywności praktycznej

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz (PubMed, Embase, The Cochrane Library) eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 10 prac (3 publikacje pełnotekstowe i 7 abstraktów), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.6.

Ostatecznie do przeglądu badań skuteczności praktycznej lenalidomidu w analizowanej populacji chorych włączono 3 badania (badanie Stefoni 2018: 1 publikacja pełnotekstowa + 2 abstrakty; badanie Zirzani 2015: 1 publikacja pełnotekstowa + 1 abstrakt; badanie MCL-004: 1 publikacja pełnotekstowa + 1 abstrakt), których ogólną charakterystykę przedstawiono w Tab. 53.

Tab. 53. Charakterystyka badań je dno ramie nnych skuteczności praktycznej włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, n	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Stefani 2018 (1 publikacja pełnotekstowa + 1 abstrakt)	obserwacyjne	retrospektywne	24 ośrodki we Włoszech	70 pacjentów z MCL	2011 - 2013	pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL)	lenalidomid, lenalidomid + deksametazon, lenalidomid + rytuksymab
Zinzani 2015 (1 publikacja pełnotekstowa + 2 abstrakty)	obserwacyjne	retrospektywne	42 ośrodki we Włoszech	64, w tym 33 z MCL	kwiecień 2008 - listopad 2010	pacjenci z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym, w tym między innymi chorzy z MCL	lenalidomid
MCL-004 (1 publikacja pełnotekstowa + 1 abstrakt)	obserwacyjne	retrospektywne	10 ośrodków w USA i 1 ośrodek w Wielkiej Brytanii	58 pacjentów z MCL	marzec 2009 - listopad 2016	pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem	lenalidomid, lenalidomid + rytuksymab, lenalidomid + inne terapie

7.1 Stefoni 2018

Celem obserwacyjnego, retrospektywnego badania Stefoni 2018 była poprawa informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w praktyce klinicznej.

Pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) rekrutowano w 24 hematologicznych ośrodkach we Włoszech.

W badaniu uczestniczyło 70 pacjentów, którzy otrzymywali lenalidomid przez 21/28 dni przez 8 cykli (mediana). Dawki (zakres 10-25 mg/dzień) były zgodne z parametrami hematologicznymi.

Charakterystyka populacji została przedstawiona w poniższej tabeli. Mediana wieku wynosiła 67 lat, a 71,4% pacjentów stanowili mężczyźni. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2,5 (zakres 1-10). 52 (74,3%) pacjentów w badaniu przyjmowało lenalidomid w monoterapii, 13 (18,6%) pacjentów przyjmowało lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, a 5 (7,1%) przyjmowało lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem. 32 (45,7%) pacjentów była oporna na wcześniej stosowany schemat leczenia, a 16 (22,8%) była oporna na leczenie stosowane w ramach pierwszej linii.

Tab. 54. Charakterystyka populacji w badaniu Stefoni 2018.

Charakterystyka	Pacjenci (n=70)
Wiek, lata (zakres), mediana	67 (45-85)
Mężczyźni, n (%)	50 (71,4)
Oporni na większość wcześniejszych terapii, n (%)	32 (45,7)
Oporni na leczenie pierwszej linii, n (%)	16 (22,8)
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)	2,5 (1-10)
Pacjenci po Auto-HSCT, n (%)	36 (51,4)
Pacjenci przyjmujący lenalidomid w monoterapii, n (%)	52 (74,3)
Pacjenci przyjmujący lenalidomid w skojarzeniu z innymi lekami, n (%)	18 (25,7)
Sto pie ń zaawansowania nowotworu	
I/II	14 (20,0)
III	5 (7,1)
IV	51 (72,9)

Charakterystyka	Pacjenci (n=70)
Stan sprawności wg ECOG	
0/1	47 (67,1)
2	17 (24,3)
3	2 (2,9)
4	1 (1,4)

Po zakończeniu leczenia u 22 (31,4%) pacjentów stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie, u 11 częściową odpowiedź na leczenie, u 6 pacjentów potwierdzono stabilną chorobę a u 31 zaobserwowano postępy, z całkowitym wskaźnikiem odpowiedzi wynoszącym 47,1%.

Poniżej (Tab. 55) zostały przedstawione wyniki skuteczności monoterapii lenalidomidem w badaniu Stefoni 2018. Wśród 52 pacjentów leczonych tym schematem leczenia, u 14 (26,9%) stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie, u 5 (9,6%) stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie, a całkowity wskaźnik odpowiedzi wynosił 36,5%.

Tab. 55. Wyniki skuteczności, które uzyskano u pacjentów stosujących monoterapię lenalidomidem w badaniu Stefoni 2018.

Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie	Pacjenci (n=52)
Ogólna odpowiedź (ORR), n (%)	19 (36,5)
Całkowita odpowiedź (CR), n (%)	14 (26,9)
Częściowa odpowiedź (PR), n (%)	5 (9,6)
Czas trwania odpowiedzi (DoR), miesiące, mediana	17,8
Przeżycie wolne od progresji (PFS), miesiące, mediana	12,1
Przeżycie wolne od choroby (DFS), miesiące, mediana	19,6
Przeżycie całkowite (OS), miesiące, mediana	31,4

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wśród wszystkich pacjentów wynosiła 13,8 miesiąca, natomiast w podgrupach pacjentów przyjmujących monoterapię lenalidomidem oraz terapię skojarzoną mediany przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiły odpowiednio 12,1 miesiąca i 26,3 miesiąca, co powoduje istotne statystycznie różnice na korzyść terapii skojarzonej ($p < 0,001$).

Mediana przeżycia wolnego od choroby (DFS) wśród wszystkich pacjentów wynosiła 19,6 miesiąca, natomiast w podgrupie pacjentów przyjmujących monoterapię lenalidomidem mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 19,6 miesiąca a w podgrupie pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną nie została osiągnięta. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wśród wszystkich pacjentów wynosiła 32,5 miesiąca, a w podgrupach pacjentów przyjmujących monoterapię lenalidomidem oraz terapię skojarzoną mediany przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiły odpowiednio 31,4 miesiąca i 52,2 miesiąca. Zaobserwowano brak różnic w obu grupach w zakresie OS i DFS.

42 (60%) pacjentów w badaniu Stefoni 2018 doświadczyło zdarzeń niepożądanych, a 9 (12,8%) doświadczyło poważnego zdarzenia niepożądanego. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były neutropenia (n=25), trombocytopenia (n=6), anemia (n=6) i toksyczność żołądkowo-jelitową (n=4). Zdarzenia te są spójne z profilem bezpieczeństwa lenalidomidu opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Revlimid). Poważne zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniu składają się z jednego raka płuc, jednego zespołu mielodysplastycznego, dwóch zawałów mięśnia sercowego, które zostały uznane jako niezwiązane z leczeniem, jeden epizod zakaźny i cztery toksyczności żołądkowo-jelitowe prawdopodobnie związane ze stosowaniem lenalidomidu.

Wyniki, które uzyskano w badaniu Stefoni 2018 są zbieżne z wynikami, które uzyskano w ramach badań klinicznych.

7.2 Zinzani 2015

Celem badania **Zinzani 2015** było zebranie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu.

W ramach retrospektywnego, wieloośrodkowego badania od kwietnia 2008 do listopada 2010 w 42 ośrodkach we Włoszech przeprowadzono rekrutację pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym, którzy przyjmowali w ramach monoterapii lenalidomid za pośrednictwem programu NPP (ang. *Named Patient Program*).

Do badania włączono następujące subpopulacje chorych z:

- agresywnym nieziarniczym chłoniakiem,
- chłoniakiem grudkowym (FL),
- rozproszonym dużym chłoniakiem z komórek B (DLBCL),
- **chłoniakiem z komórek płaszczą (MCL),**
- przekształconym chłoniakiem,
- chłoniakiem strefy tętnicy,
- chłoniakiem limfocytowym,
- chłoniakiem obwodowym limfocytów T,
- innymi typami.

Całkowita populacja NPP obejmowała 180 pacjentów, z których 68 było leczonych monoterapią lenalidomidem. Wyniki terapii analizowano u 64 pacjentów. W tym 62

pacjentów leczono monoterapią, a 2 pacjentów poddano leczeniu w ramach jednego cyklu lenalidomidem z rytuksymabem.

Charakterystyka populacji została przedstawiona w Tab. 56. Mediana wieku wyniosła 71 lat (w przedziale 44-84), a większość populacji (67,2%) stanowili mężczyźni. Mediana liczby schematów leczenia wynosiła 3 (zakres 1-17), a 29,7% pacjentów było opornych na rytuksymab. Pacjenci z MCL (n=33) stanowili ponad połowę całkowitej populacji (51,6%).

Tab. 56. Charakterystyka populacji w badaniu Zinzani 2015.

Charakterystyka	Pacjenci (n=64)
Wiek, lata (zakres), mediana	71 (44-84)
Mężczyźni n (%)	43 (67,2)
Ciężka choroba (± 7 cm), n (%)	13 (20,3)
Średni czas od rozpoznania do pierwszej dawki lenalidomidu, lata (zakres)	2,1 (0,6-14,3)
Wcześniejsze schematy leczenia, mediana (zakres)	3 (1-17)
Oporność na rytuksymab n (%)	19 (29,7)
Podtyp histologiczny chłoniaka nieziarniczego, n (%) *	
Agresywny	10 (15,6)
Chłoniak grudkowy (FL)	5 (7,8)
Rozproszony duży chłoniak z komórek B (DLBCL)	19 (29,7)
Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)	33 (51,6)
Przekształcony chłoniak	2 (3,1)
Chłoniak strefy tętnicy	1 (1,6)
Chłoniak limfocytowy	1 (1,6)
Chłoniak obwodowy limfocytów T	1 (1,6)
Inne typy	2 (3,1)

*pacjenci byli klasyfikowani do więcej niż jednego podtypu histologicznego.

Poniżej (Tab. 57) zostały przedstawione wyniki skuteczności terapii lenalidomidem w populacji z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL). Całkowitą odpowiedź na leczenie (ORR) zaobserwowano u 15 chorych spośród 33 osób z MCL. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

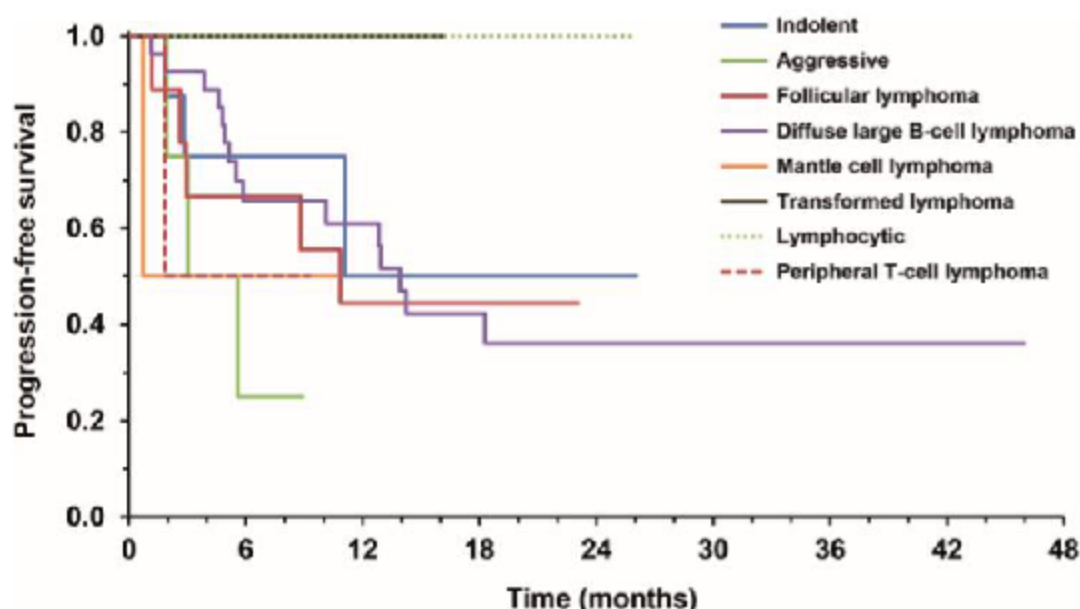
(DOR) wyniósł 8,8 miesiący. Progresja choroby (PD) nastąpiła u jednego pacjenta, natomiast przeżycie wolne od progresji (PFS) pacjentów z MCL wynosiło 13,9 miesiący.

Tab. 57. Wyniki skuteczności, które uzyskano u pacjentów z MCL w badaniu Zinzani 2015.

Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie	MCL (n=33)
Ogólna odpowiedź* (ORR), n (%)	15 (45,5)
Całkowita potwierdzona odpowiedź (CR), n (%)	4 (12,1)
Całkowita niepotwierdzona odpowiedź (CRu), n (%)	2 (6,1)
Częściowa odpowiedź (PR), n (%)	9 (27,3)
Choroba stabilna (SD), n (%)	17 (51,5)
Progresja choroby (PD), n (%)	1 (3,0)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), miesiące	8,8
Przeżycie wolne od progresji (PFS), miesiące	13,9 (5,5- nie oszacowano)

*w tym potwierdzone i niepotwierdzone pełne odpowiedzi; NE - nie oszacowano (ang. *not estimated*, nie oszacowano).

Ryc 34. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w podtypach histologicznych chłoniaka nieziarniczego (NHL), w tym w populacji z MCL w badaniu Zinzani 2015.



W badaniu Zinzani 2015 nie wskazano wyników w zakresie profilu bezpieczeństwa terapii lenalidomidem pacjentów z MCL.

Pomimo wielu ograniczeń, badanie Zinzani 2015 potwierdza skuteczność i profil bezpieczeństwa lenalidomidu jako preparatu stosowanego w praktyce klinicznej w terapii

pacjentów z nawracającym / opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym w tym między innymi w terapii chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL).

7.3 MCL-004

Celem obserwacyjnego, retrospektywnego badania **MCL-004** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii opartych na lenalidomidzie w populacji dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem (nawrocie choroby, progresji lub nietolerancji).

Pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) rekrutowano w 11 ośrodkach w USA i Wielkiej Brytanii.

W badaniu uczestniczyło 58 pacjentów: 13 pacjentów było leczonych lenalidomidem w monoterapii, 11 terapią skojarzoną lenalidomidem i rytuksymabem, a 34 pozostałych terapią lenalidomidem w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi (19 różnych kombinacji).

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 71 lat, a 71% pacjentów stanowili chorzy ≥ 65 r.ż. 76% pacjentów włączonych do badania było płci męskiej. 48% pacjentów miało stopień sprawności wg ECOG wynoszący 0-1. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 4 (zakres 1-13), 88% pacjentów przyjmowało wcześniej co najmniej 3 linie leczenia, a 79% pacjentów było wcześniej leczonych ibrutynibem w monoterapii. Mediana czasu leczenia ibrutynibem wynosiła 4,3 miesiąca (zakres: 0,5 - 47,6). Mediana czasu od ostatniej dawki ibrutynibu do pierwszej dawki lenalidomidu wynosiła 1,3 tygodnia (zakres: 0,1 - 21,7). Poza ibrutynibem, najczęstszymi terapiami przyjmowanymi przez pacjentów we wcześniejszych liniach leczenia były: rytuksymab (97%), cyklofosfamid (84%), glukokortykoidy (78%), winkrystyna (78%), doksorubicyna (72%), bendamustyna (57%) oraz cytarabina (52%).

W przypadku subpopulacji pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii (n=13), mediana wieku wynosiła 67 lat, a 6 pacjentów (46%) było ≥ 65 r.ż. 11 pacjentów (85%) było płci męskiej. 7 pacjentów (54%) miało stopień sprawności wg ECOG wynoszący 0-1. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 4 (zakres 3-7). Charakterystyka populacji pacjentów biorących udział w badaniu oraz subpopulacji pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tab. 58. Charakterystyka populacji w badaniu MCL-004.

Charakterystyka	Wszyscy pacjenci (n=58)	Pacjenci przyjmujący lenalidomid w monoterapii (n=13)
Wiek, lata (zakres), mediana	71 (50-89)	67 (54-83)
Wiek ≥ 65 r.ż., n (%)	41 (71)	6 (46)
Mężczyźni, n (%)	44 (76)	14 (24)
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)	4 (1-13)	4 (3-7)

Charakterystyka	Wszyscy pacjenci (n=58)	Pacjenci przyjmujący lenalidomid w monoterapii (n=13)
Pacjenci przyjmujący wcześniej ≥ 3 linie leczenia, n (%)	51 (88)	13 (100)
Czas od diagnozy do pierwszej dawki lenalidomidu, miesiące (zakres), mediana	4,9 (4-214)	5,8 (1,5-144)
Długość leczenia ibrutynibem, miesiące (zakres), mediana	4,3 (0,5-47,6)	4,8 (1,2-13,9)
Wcześniejsza terapia ibrutynibem w monoterapii, n (%)	46 (79)	12 (92)
Czas od ostatniej dawki ibrutynibu do pierwszej dawki lenalidomidu, tygodnie (zakres), mediana	1,3 (0,1-21,7)	1,4 (0,1-7,4)
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)		
wysoki	17 (29)	4 (31)
niski	19 (33)	1 (8)
nieznany	22 (38)	8 (62)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)		
0-1	28 (48)	7 (54)
2-4	8 (14)	3 (23)
nieznany	22 (38)	3 (23)

Mediany czasu leczenia lenalidomidem w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym wynosiły odpowiednio 8,4 tygodnia oraz 7,4 tygodnia. Wśród 58 pacjentów biorących udział w badaniu, u 8 (14%) stwierdzono całkowitą odpowiedź, a u 9 (15%) stwierdzono częściową odpowiedź z całkowitym wskaźnikiem odpowiedzi wynoszącym 29% (95%CI: 18%-43%), natomiast u 4 (7%) pacjentów potwierdzono stabilną chorobę.

Poniżej (Tab. 59) zostały przedstawione wyniki skuteczności monoterapii lenalidomidem w badaniu MCL-004. Wśród 13 pacjentów leczonych tym schematem leczenia, u 2 (15%) stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie.

Tab. 59. Wyniki skuteczności, które uzyskano u pacjentów stosujących monoterapię lenalidomidem w badaniu MCL-004.

Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie	Pacjenci (n=13)
Ogólna odpowiedź (ORR), n (%)	2 (15)

Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie	Pacjenci (n=13)
Całkowita odpowiedź (CR), n (%)	0 (0)
Częściowa odpowiedź (PR), n (%)	2 (15)
Choroba stabilna (SD), n (%)	0 (0)
Nawrót/progresja choroby, n (%)	8 (62)
Nieznana odpowiedź na leczenie, n (%)	3 (23)
Czas trwania odpowiedzi (DoR), miesiące, mediana	3

Na 58 pacjentów biorących udział w badaniu MCL-004, 48 (83%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. 20 pacjentów (34%) doświadczyło poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, z czego 3 pacjentów stosowało lenalidomid w monoterapii. Najczęściej zgłaszanymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były neutropenia (7%), niedociśnienie (7%), zakrzepica żył głębokich (5%), zapalenie płuc (5%), pancytopenia (5%), ostre uszkodzenie nerek (5%), duszność (3%), posocznica (3%) oraz niewydolność oddechowa (3%). 9 pacjentów (16%) miało co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia, z czego 1 pacjent stosował lenalidomid w monoterapii. W badaniu zmarło 28 pacjentów (48%) - 20 pacjentów zmarło z powodu komplikacji choroby nowotworowej, 5 z powodu nieznanymi przyczyn (nie wystarczające dane), 1 z powodu schyłkowej niewydolności nerek oraz 2 z powodu zdarzeń niepożądanych.

Charakterystyka populacji sugeruje, że chorzy włączeni do badania MCL-004 byli pacjentami o wysokim ryzyku nawrotu, z potencjalnie negatywną odpowiedzią na kolejne linie leczenia. Pomimo tego, terapie oparte na lenalidomidzie wykazały znaczącą aktywność kliniczną w tej trudnej do leczenia populacji pacjentów. Ponadto, zdarzenia niepożądane w badaniu MCL-004 są spójne z profilem bezpieczeństwa lenalidomidu opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Revlimid).

7.4 Ocena jakości badań

Do oceny badań jednoramiennych włączonych do niniejszej analizy zastosowano skalę NICE.

Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa lenalidomidu charakteryzowały się umiarkowaną jakością (6/8 pkt, 5/8 pkt, 6/8 pkt w skali NICE odpowiednio dla badań MCL-004, Stefoni 2018 oraz Zinzani 2015). Szczegółową ocenę badań przedstawia poniższa tabela.

Tab. 60. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.

Pytanie	MCL-004	Stefoni 2018	Zinzani 2015
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak	Tak

Pytanie	MCL-004	Stefoni 2018	Zinzani 2015
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Nie	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie	Nie	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8	5/8	6/8

8 Analiza badań dodatkowych

W trakcie przeszukiwania baz MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) zidentyfikowano dodatkowo 1 badanie (1 publikacja pełnotekstowa + 1 abstrakt) dotyczące oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (NHL), którego nie zakwalifikowano do badań pierwotnych i wtórnych.

Celem badania **Vose 2013** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z nawracającym / opornym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (NHL) po przebyciu lub bez wcześniejszego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT).

Pacjenci byli zakwalifikowani do jednego z dwóch badań II fazy [NHL-002 (NCT00179660), NHL-003 (NCT00413036)]. Badania te zostały zaplanowane podobnie, z wyjątkiem tego, że w badaniu NHL-002 leczenie trwało 52 tygodnie, podczas gdy w badaniu NHL-003 terapia lenalidomidem była kontynuowana do czasu progresji choroby lub pojawienia się nietolerancji zdarzeń niepożądanych.

Pacjenci przyjmowali samodzielnie doustnie lenalidomid w dawce 25 mg raz na dobę w ciągu 21 dni każdego 28-dniowego cyklu.

Do badania włączono pacjentów powyżej 18 roku życia z potwierdzoną biopsją, nawracającym lub opornym agresywnym NHL, w tym chorych z następującymi podtypami histologicznymi chłoniaka nieziarniczego:

- chłoniakiem z rozrostu dużych komórek B (DLBCL),
- **chłoniakiem z komórek płaszczą (MCL),**
- chłoniakiem transformowanym (TL),
- komórki pęcherzyków płodowych 3b (FL-3b).

Badania objęły pacjentów z potwierdzonym stanem klinicznym wg EOCG ≤ 2 , mierzalną masą guza (węzły chłonne o wymiarach co najmniej ≥ 2 cm) oraz bez wcześniejszego przyjmowania lenalidomidu.

Odpowiedź na leczenie lenalidomidem była oceniana zarówno przez niezależną komisję jak i przez badaczy.

Zebrało dane od 87 pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (NHL) po przebyciu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT), w tym 19 chorych z MCL oraz od 179 chorych bez przeszczepu komórek macierzystych, w tym 53 chorych z MCL. Zdecydowana większość pacjentów w obu grupach otrzymała przed badaniem rytuksymab (93% w obu podgrupach), w tym 63% z wcześniejszym ASCT i 55% bez wcześniejszego ASCT. Charakterystyka populacji została przedstawiona w tabeli Tab. 61.

Tab. 61. Charakterystyka populacji w badaniu Vose 2013.

Charakterystyka	Pacjenci z wcześniejszym przeszczepem komórek macierzystych	Pacjenci bez przeszczepu komórek macierzystych
Wiek, mediana, lata (zakres)	61 (23-75)	69 (21-87)
Mężczyźni n (%)	61 (70)	104 (58)
Czas od przeszczepu, mediana, lata (zakres)	1,6 (0,2-17,9)	na
Czas od rozpoznania choroby do pierwszej dawki LEN, mediana, lata (zakres)	3,4 (0,06-32)	2,3 (0,2-21,0)
Wcześniejsza terapia rytuksymabem, n (%)	81 (93)	167 (93)
Oporność na rytuksymabu, n (%)	55 (63)	98 (55)
Oporność na chemioterapię, n (%)	27 (31)	78 (44)
Podtyp histologiczny chłoniaka nieziarniczego, n (%)		
Rozproszony duży chłoniak z komórek B (DLBCL)	52 (60)	82 (46)
Chłoniak z komórek płaszczą (MCL)	19 (22)	53 (30)
Zmieniony duży chłoniak z limfocytów B	10 (11)	26 (15)
Chłoniak grudkowy (FL)	6 (7)	18 (10)

W Tab. 62 zostały przedstawione wyniki skuteczności leczenia lenalidomidem w grupie pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą (MCL) po przeszczepie komórek macierzystych. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa nie zostały przedstawione dla tej subpopulacji w badaniu Vose 2013. Analizowane punkty końcowe były oceniane osobno przez badaczy oraz niezależną komisję. W obu grupach uzyskano podobne wyniki w zakresie między innymi: całkowitej potwierdzonej i niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby.

Tab. 62. Wyniki skuteczności, które uzyskano u pacjentów z MCL w badaniu Vose 2013.

Odpowiedź na leczenie, n (%)	Oceniane przez badaczy	Oceniane przez niezależną komisję
	Pacjenci z MCL po przeszczepie (n=19)	Pacjenci z MCL po przeszczepie (n=14)
Ogólna odpowiedź (ORR), n (%)	12 (63)	8 (57)
Całkowita potwierdzona odpowiedź (CR) i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (CRu), n (%)	5 (26)	3 (21)
Częściowa odpowiedź (PR), n (%)	7 (37)	5 (36)
Choroba stabilna (SD), n (%)	6 (32)	4 (29)
Progresja choroby (PD), n (%)	1 (5)	2 (14)
Nie oceniono (NE), n (%)	0 (0)	0 (0)

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Zidentyfikowano 2 komunikaty dotyczące wystąpienia działań niepożądanych po stosowaniu lenalidomidu nadesłane przez firmę Celgene do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa (URPL):

- dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) z dn. 13 stycznia 2012:
 - przed rozpoczęciem terapii lenalidomidem należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych badań przesiewowych pod kątem obecności drugich pierwotnych nowotworów oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami zaakceptowanymi dla lenalidomidu,
 - w badaniach klinicznych dotyczących noworozpoznanego szpiczaka mnogiego (wskazanie nieuwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i w Charakterystyce produktu leczniczego lenalidomidu) u pacjentów otrzymujących lenalidomid obserwowano 4-krotny wzrost częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do kontroli (1,8%). W zatwierdzonym wskazaniu, które jest zawarte w Charakterystyce produktu leczniczego lenalidomidu, dla uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grupy kontrolnej (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów złośliwych była guzami litymi. Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych,
 - lenalidomid jest dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Na podstawie zaobserwowanego 4-krotnie większej częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów w porównaniu do grup kontrolnych u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych

u Ludzi (CHMP) przeprowadził przegląd stosunku korzyści do ryzyka lenalidomidu przy stosowaniu lenalidomidu w ramach zatwierdzonego wskazania. W celu objaśnienia ryzyka wystąpienia wtórnych pierwotnych nowotworów, dodano nowe ostrzeżenie w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL),

- o trwające obecnie badania, w których badany jest lenalidomid są kontynuowane zgodnie z planem oraz dodatkowo monitorowane pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu zostało ustalone jedynie dla stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia,
- dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem produktu Revlimid® (lenalidomid) przy innych czynnikach ryzyka (20 listopada 2012):
 - o u pacjentów leczonych jednocześnie lenalidomidem i deksametazonem odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrej niewydolności wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby i mieszanego cytolityczno/cholestatycznego zapalenia wątroby,
 - o lenalidomid jest wydalany przez nerki, u pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku w osoczu, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia ciężkich niepożądanych objawów hematologicznych lub ciężkiego uszkodzenia wątroby,
 - o mechanizm ciężkiego uszkodzenia wątroby wywoływanego lekami jest nieznany, jednak w niektórych przypadkach przebyte wirusowe zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz leczenie antybiotykami mogą stanowić czynniki ryzyka,
 - o należy monitorować czynność wątroby szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby, takimi jak paracetamol.

Doniesienia na temat zwiększonego ryzyka występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*) oraz zaburzeń czynności wątroby u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) uwzględniono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Revlimid).

9.2 Europejska Agencja Leków

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

ryzyku wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego podczas stosowania lenalidomidu (EMA).

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

7 maja 2012 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) opublikowała informację o zwiększonym ryzyku występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*), zwłaszcza białaczki, zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka Hodgkina, u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid). Podstawą powyższego stwierdzenia były wyniki dodatkowej kompleksowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez FDA. Pierwsze doniesienia o potencjalnym ryzyku występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) i decyzji o przeprowadzeniu dodatkowej analizy bezpieczeństwa przez FDA opublikowano 8 kwietnia 2011 r. Ponadto, w 2008 r. podano, że po wprowadzeniu lenalidomidu na rynek obserwowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevens-Jonsona, toksycznej rozplywanej martwicy naskórka i rumienia wielopostaciowego (FDA).

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2018) prowadzonej przez EMA - dostęp 03.12.2018 r.

Tab. 63. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	10 479	166	10 645
Zaburzenia serca	6 506	357	6 863
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	70	1	71
Zaburzenia ucha i błędnika	671	181	852
Zaburzenia endokrynologiczne	250	10	260
Zaburzenia oka	2 140	153	2 293
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	13 300	432	13 732
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	22 653	1 048	23 701
Zaburzenia wątroby	1 357	64	1 421
Zaburzenia układu immunologicznego	1 805	182	1 987
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	20 986	719	21 705

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	6 406	342	6 748
Nieprawidłowe wyniki badań	18 080	674	18 754
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5 374	197	5 571
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7 090	320	7 410
Choroby nowotworowe	12 693	653	13 346
Zaburzenia układu nerwowego	11 319	580	11 899
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	16	0	16
Problemy związane z produktem	67	5	72
Zaburzenia psychiczne	2 627	109	2 736
Zaburzenia nerek i układu moczowego	5 649	306	5 955
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	439	22	461
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	9 239	339	9 578
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9 595	302	9 897
Sytuacje społeczne	123	9	132
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	271	5	276
Zaburzenia naczyniowe	8 461	343	8 804
Łącznie	177 666	7 519	185 185

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 03.12.2018 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2018) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 03.12.2018 r.

Tab. 64. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	15 620
Zaburzenia serca	8 365
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	107
Zaburzenia ucha i błędnika	1 629
Zaburzenia endokrynologiczne	385
Zaburzenia oka	3 642
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	20 829
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	45 379
Zaburzenia wątroby	1 697
Zaburzenia układu immunologicznego	2 905
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	27 103

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	11 103
Nieprawidłowe wyniki badań	26 583
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	8 173
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	11 405
Choroby nowotworowe	18 477
Zaburzenia układu nerwowego	18 101
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	39
Problemy związane z produktem	143
Zaburzenia psychiczne	5 078
Zaburzenia nerek i układu moczowego	7 867
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	748
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	13 707
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	14 883
Sytuacje społeczne	296
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	756
Zaburzenia naczyniowe	11 286
Łącznie	276 306

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 03.12.2018 r.

Nie mniej należy wskazać że MCL ma cechy choroby sieroczej, tym samym pewne ograniczenia związane z analizowanym zestawem komparatorów powinny być uznane za akceptowalne.

Dodatkowo ograniczeniem danych klinicznych w badaniu MCL-002 (SPRINT) jest niepełna dojrzałość danych klinicznych (część chorych nadal żyła w momencie zakończenia aktualnych etapów obserwacji). Przy czym w badaniu MCL-002 (SPRINT) pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu podczas leczenia w ramieniu wyboru badacza mogli przejść na terapię lenalidomidem, dlatego uzyskane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) - pomimo numerycznych przewag w grupie LEN - były nieistotne statystycznie. Stąd, ze względu na możliwości stosowania LEN w obu grupach, dojrzałość danych w zakresie OS będzie mieć niewielki wpływ na wnioskowanie o wartości leku w zakresie OS.

Należy podkreślić, że badanie MCL-002 nie miało mocy statystycznej do wykazania przewag w zakresie przeżycia całkowitego (OS), a interpretacja wyników jest dodatkowo ograniczona ze względu na różnice w charakterystyce wyjściowej obu grup (gorsze rokowanie w grupie LEN) oraz dopuszczenie przejścia z grupy komparatora do leczenia LEN. Różnice w wyjściowych charakterystykach chorych mogą również być powodem skrzyżowania krzywych Kaplana-Meiera w początkowym okresie obserwacji (patrz rozdz. Dyskusja).

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. lekami stosowanymi w ramach wyboru lekarza.

Z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia wiodącego schematu leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL oraz po uwzględnieniu opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016), uznano, że **odpowiednim komparatorem dla lenalidomidu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka powinny być leki stosowane w ramach wyboru lekarza („wybór lekarza”)**.

Do dnia 22 listopada 2018 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące **lenalidomid w monoterapii vs monoterapia stosowana w ramach „wyboru lekarza”** w populacji chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (badanie MCL-002, SPRINT).

W opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016) **„wybór lekarza” powinien odzwierciedlać polską praktykę kliniczną, a więc głównie schematy polichemioterapii**. Dopuszczalne są zarówno mono- jak i polichemioterapie, choć częściej wymieniane są polichemioterapie, a monoterapie najczęściej dotyczą leków nowych, nietestowanych w kombinacjach z innymi lekami.

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka wykazano, że najczęściej stosowanymi terapiami w Polsce (odsetek chorych wskazany przez ekspertów >5,0%) są:



Z uwagi na bezpośrednie porównanie lenalidomidu jedynie z monoterapią stosowaną w ramach wyboru lekarza (rytuksymab, gemcytabina, chlorambucyl, cytarabina, fludarabina), w analizie poszukiwano badań randomizowanych, w których stosowano polichemioterapie w ramach wyboru lekarza.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań dla komparatora odnaleziono 2 badania randomizowane, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w

ramach wyboru lekarza w terapii chłoniaka z komórek płaszczą - badanie MCL-002, SPRINT (publikacje Trneny 2016 i Arcaini 2018; wcześniej zidentyfikowane) i badanie Hess 2009 (publikacja Hess 2009; wcześniej zidentyfikowana). W obu badaniach w ramach wyboru lekarza stosowano monoterapie.

Z uwagi na brak odnalezionych randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie polichemioterapii w ramach wyboru lekarza w analizie przedstawiono jedynie bezpośrednie porównanie lenalidomidu z monoterapią stosowaną w ramach wyboru lekarza (badanie MCL-002, SPRINT). Mając na uwadze strategię wyszukiwania badań przedstawioną w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016) można jednoznacznie wskazać, iż wybór komparatora w niniejszej analizie jest zasadny.

Badanie MCL-002 (SPRINT) to wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie II fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu **w monoterapii (ramię lenalidomidu) z monoterapią lekiem wybranym przez badacza/lekarza** (rytuksymab, gemcytabina, chlorambucyl, cytarabina, fludarabina), pacjentów z MCL opornym na leczenie lub z jednym, dwoma lub trzema nawrotami.

W przypadku porównania monoterapii LEN vs monoterapia w ramach „wyboru lekarza” wykazano przewagi w zakresie następujących punktów końcowych:

- **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS):**
 - pomimo gorszego profilu prognostycznego w chwili rozpoczęcia badania, stosowanie LEN związane było z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (HR=0,61 [95%CI: 0,44-0,84], p=0,004 dla mediany okresu obserwacji 15,9 mies. oraz HR=0,65 [95%CI: 0,47; 0,84], p=0,006 dla mediany okresu obserwacji 41,3 mies.),
- **obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR):**
 - istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie LEN (ocena badaczy: OR=2,90 [95%CI: 1,60; 5,25], p=0,0004 dla mediany okresu obserwacji 15,9 mies. oraz OR=3,87 [95%CI: 1,57; 9,56], p=0,003 dla mediany okresu obserwacji 41,3 mies.);
- **całkowitej odpowiedzi (CR) i całkowitej niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie (CRu):**
 - istotnie statystycznie większe odsetki chorych z całkowitą odpowiedzią i całkowitą niepotwierdzoną odpowiedzią na leczenie w grupie LEN (RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08]; p=0,01);
- **częściowej odpowiedzi na leczenie (PR):**
 - istotnie statystycznie większe odsetki chorych z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie LEN (OR=4,55 [95%CI: 2,13; 9,72] p<0,0001);
- **zmiany objętości nowotworu:**
 - stosowanie LEN powodowało istotny statystycznie mniejszy wzrost objętości nowotworu w porównaniu z preparatem w ramach wyboru lekarza (MD=-48,5% [95%CI: -78,88; -18,12], p=0,002);

- **jakości życia:**

- o istotnie statystycznie większy odsetek chorych u których odnotowano znaczącą klinicznie poprawę w przypadku:
 - funkcji fizycznych: (OR=3,50 [95%CI: 1,49; 8,18]; p=0,003);
 - bólu: (OR=1,92 [95%CI: 1,00; 3,67]; p=0,047).

Stosowanie lenalidomidu związane było także z mniejszymi medianami w zakresie:

- czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR),
- czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (BR).

Stosowanie lenalidomidu związane było także z dłuższym przeżyciem całkowitym chorych niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (HR=0,89 [95%CI: 0,62; 1,28] dla mediany okresu obserwacji 15,9 mies. oraz HR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,18] dla mediany okresu obserwacji 41,3 mies.). Brak istotności statystycznej wyniku spowodowany był możliwością zmiany terapii u chorych w grupie kontrolnej na lenalidomid w momencie progresji choroby (39 z 84 chorych [46%] w grupie kontrolnej było leczonych lenalidomidem).

Mając na uwadze przeżycie całkowite (OS) należy jednak zaznaczyć, iż w badaniu MCL-002 (SPRINT) pierwszym okresie następuje wzrost śmiertelności wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid. Wynika to przede wszystkim z różnic w charakterystyce wyjściowej obu grup oraz dopuszczenia możliwości przejścia pacjentów z grupy komparatora do leczenia LEN. Pacjenci przydzieleni do grupy lenalidomidu mieli gorsze wyniki przed rozpoczęciem badania. Byli to chorzy z wysokim wskaźnikiem prognostycznym dla chłoniaka z komórek płaszczą (ang. MIPI - *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) w chwili przeprowadzania rozpoznania, dużą objętością guza (ang. *high tumour burden*), masywną chorobą/masywnym guzem (ang. *bulky disease*) oraz wysokim poziomem dehydrogenazy mleczanowej. Dodatkowo pacjenci otrzymujący lenalidomid przyjmowali przed badaniem więcej leków oraz więcej pacjentów było opornych na poprzednią terapię w porównaniu z grupą wyboru badacza.

Także Raport Europejskiej Agencji Leków (EMA 2015) dotyczący oceny produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) wskazywane jest, że **pacjenci z dużą objętością guza (ang. *high tumor disease*) na początku badania zwiększają ryzyko wczesnej śmierci: 16/81 (20%) zgonów w ramieniu lenalidomidu i 2/28 (7%) zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni odpowiadały one 32/81 (39,5%) w grupie LEN i 6/28 (21%) w grupie kontrolnej.**

Badanie MCL-002 nie miało mocy statystycznej do wykazania przewag w zakresie przeżycia całkowitego (OS) a interpretacja finalnych wyników jest dodatkowo ograniczona ze względu na różnice w charakterystyce wyjściowej obu grup (gorsze rokowanie w grupie LEN) oraz dopuszczenie przejścia z grupy komparatora do leczenia LEN.

W badaniu MCL-002 (SPRINT) w celu korekty efektu przejścia pacjentów z grupy kontrolnej na terapię lenalidomidem zastosowano metodę Mantel-Bayar. Również w analizie ekonomicznej (patrz: ██████████ *Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2018*), oszacowania OS i PFS wykorzystane do modelowania ekonomicznego dostosowano tak, aby uwzględniały pacjentów, którzy przeszli z jednego ramienia do drugiego. W tym celu zastosowano dwa

powszechnie uznawane podejścia – *rank preserving structural accelerate failure time* (RPSFT) i *inverse probability censor weighting* (IPCW). Obydwa podejścia skutkowały większą skutecznością leczenia lenalidomidem niż główna analiza w raporcie z badania z wykorzystaniem metody metodę Mantel-Bayar. Finalnie w procesie modelowania ekonomicznego do ekstrapolacji do horyzontu dożywnotnego, wykorzystano wynik RPSFT. Tym samym dostosowano czas przeżycia ogólnego dla pacjentów ze zmianą leczenia w grupie kontrolnej do czasu przeżycia ogólnego w przypadku braku możliwości zmiany na leczenie lenalidomidem. W analizie ekonomicznej wykorzystano analizę RPSFT (HR = 0,85) co jest bardziej konserwatywnym podejściem analizy niż IPCW (HR = 0,71).

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu zidentyfikowane w ramach włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku (ChPL Revlimid).

Ponadto w zidentyfikowanych badaniach oceniających efektywność praktyczną lenalidomid był lekiem dobrze tolerowanym przy skuteczności odpowiadającej skuteczności obserwowanej w randomizowanym badaniu klinicznym w porównywalnych populacjach (badania Stefoni 2018, Zinzani 2015 oraz MCL-004).

Analiza skuteczności praktycznej lenalidomidu w monoterapii u pacjentów z MCL na podstawie badania Stefoni 2018:

- o Monoterapia lenalidomidem (N=52)
 - Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): 19 (36,5%),
 - Całkowita odpowiedź na leczenie (CR): 14 (26,9%),
 - Częściowa odpowiedź (PR): 5 (9,6%),
 - Czas trwania odpowiedzi (DoR): 17,8 miesiąca,
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS): 12,1 miesiąca,
 - Przeżycie wolne od choroby (DFS): 19,6 miesiąca,
 - Przeżycie całkowite (OS): 31,4 miesiąca.

Analiza skuteczności praktycznej lenalidomidu w monoterapii u pacjentów z MCL na podstawie badania Zinzani 2015:

- o Monoterapia lenalidomidem (N=33)
 - Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): 15 (45,5%),
 - Całkowita potwierdzona odpowiedź (CR): 4 (12,1%),
 - Całkowita niepotwierdzona odpowiedź (CRu): 2 (6,1%),
 - Częściowa odpowiedź (PR): 9 (27,3%)
 - Progresja choroby (PD): 1 (3,0%)
 - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): 8,8 miesięcy,
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS): 13,9 miesięcy.

Analiza skuteczności praktycznej lenalidomidu w monoterapii u pacjentów z MCL na podstawie badania MCL-004:

- o Monoterapia lenalidomidem (N=13)
 - Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): 2 (15%),
 - Całkowita odpowiedź na leczenie (CR): 0 (0%),
 - Częściowa odpowiedź (PR): 2 (15%),

- Choroba stabilna (SD): 0 (0%),
- Nawrót/progresja choroby: 8 (62%),
- Nieznana odpowiedź na leczenie: 3 (23),
- Czas trwania odpowiedzi (DoR): 3 miesiące.

Dodatkowo międzynarodowe, wieloośrodkowe jednoramienne badanie II fazy MCL-001 (EMERGE) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w terapii pacjentów, którzy mieli nawrót MCL lub byli oporni na bortezomib, które zostało przeprowadzone przed badaniem MCL-002 (SPRINT) - włączonym do niniejszej analizy, również potwierdza skuteczność i profil bezpieczeństwa lenalidomidu stosowanego u pacjentów z R/R MCL.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) pacjentów otrzymujących lenalidomid w analizowanym badaniu MCL-002 (SPRINT) była wyższa niż w badaniu jednoramiennym MCL-001 (EMERGE) (8,6 miesiąca [95%CI: 5,6-12,1] vs 4,0 miesiące [95%CI: 3,6-6,9]).

Całkowita odpowiedź na leczenie wynosiła w badaniach MCL-002 oraz MCL-001 odpowiednio 40% i 28%, natomiast mediana całkowitego przeżycia wyniosła 27,7 miesiące [95%CI: 22,6-35,2] w porównaniu do 20,9 miesiące [95%CI: 13,7-24,4], odpowiednio w badaniach MCL-002 oraz MCL-001.

Te różnice najprawdopodobniej odzwierciedlają fakt, że pacjenci w badaniu MCL-001 mieli większą ilość poprzednich schematów leczenia w porównaniu z pacjentami z badania MCL-002 (Tab. 65).

Pomimo różnic w charakterystyce wyjściowej populacji, wcześniejszych terapiach i większości parametrów klinicznych, mediana czasu trwania odpowiedzi była podobna w obu badaniach: 16,2 miesiące [95%CI: 10,6-22,6] w MCL-002 i 16,6 miesiące [95%CI: 9,1-26,7] w MCL-001.

Tab. 65. Porównanie badań: MCL-001 (EMERGE) vs MCL-002 (SPRINT).

Badanie	MCL-001 (EMERGE) (N=134)	MCL-002 (SPRINT) (N=170)
Mediana liczby poprzednich schematów leczenia (IQR)	4 (3-5); poprzednie leczenie z lub bez bortezomibu	2 (1-3); poprzednie leczenie z lub bez rytuksymabu
Objętość nowotworu		
Duża objętość guza (ang. <i>High tumour burden</i>), n (%)	77 (57)	81 (48)
Masywny guz/choroba (ang. <i>Bulky disease</i>), n (%)	44 (33)	37 (22)
Analiza skuteczności		
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95%CI], miesiące	4,0 [3,6-6,9]	8,6 [5,6-12,1]

Badanie	MCL-001 (EMERGE) (N=134)	MCL-002 (SPRINT) (N=170)
Całkowita odpowiedź na leczenie (ORR)*, (%)	28	40
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95%CI], miesiące	20,9 [13,7-24,4]	27,7 [22,6-35,2]
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95%CI], miesiące	16,6 [9,1-26,7]	16,2 [10,6-22,6]

* dla mediany okresu obserwacji chorych wynoszącej 13,2 miesiąca w badaniu MCL-001 i 15,9 miesiąca w badaniu MCL-002.

Warto także podkreślić, iż lenalidomid w monoterapii jest rekomendowany przez *Haute Autorité de Santé* do umieszczenia na liście leków dopuszczonych do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą (HAS 2017). W najnowszych wytycznych ESMO z 2017 r. oraz rekomendacjach europejskiej grupy ekspertów z 2017 r. (Dreyling 2018), autorzy wskazują, że w przypadku nawrotów lub w przypadkach opornych, u starszych pacjentów należy zdecydowanie rozważyć terapie celowane: ibrutynib, lenalidomid oraz temsirolimus (ESMO 2017, Dreyling 2018). Jeśli istnieją przeciwwskazania do leczenia ibrutinibem, szczególnie wysokie ryzyko krwawienia, stosowanie lenalidomidu może prowadzić do utrzymujących się remisji (ESMO 2017). Z uwagi na brak dostępu do ibrutinibu oraz temsirolimusu w Polsce (brak refundacji), lenalidomid może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. lekami stosowanymi w ramach wyboru lekarza.

Do dnia 22 listopada 2018 r. w bazach: Pubmed, Embase i Cochrane zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące **lenalidomid w monoterapii vs monoterapię stosowaną w ramach „wyboru lekarza”** w populacji chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (badanie MCL-002, SPRINT, 2 publikacje + 9 abstraktów).

Z uwagi na bezpośrednie porównanie lenalidomidu jedynie z monoterapią stosowaną w ramach wyboru lekarza, w analizie poszukiwano badań randomizowanych, w których stosowano monoterapię lub polichemioterapię w ramach wyboru lekarza. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania randomizowane, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w ramach wyboru lekarza w terapii chłoniaka z komórek płaszczka - badanie MCL-002, SPRINT (publikacja Trneny 2016 i publikacja Arcaini 2018) i badanie Hess 2009. W obu badaniach w ramach wyboru lekarza stosowano monoterapię.

Z uwagi na brak odnalezionych randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie polichemioterapii w ramach wyboru lekarza (badanie Hess 2009 zostało ostatecznie wykluczone z analizy, ponieważ dotyczy porównania monoterapii temsirolimusem vs monoterapii wyboru lekarza) w analizie przedstawiono jedynie bezpośrednie porównanie lenalidomidu z monoterapią stosowaną w ramach wyboru lekarza (badanie MCL-002, SPRINT). Tym samym wybór lekarza z badania nie w pełni pokrywa schematy wskazane przez ekspertów klinicznych i jest to zidentyfikowane ograniczenie analizy.

Badanie MCL-002 (SPRINT) to wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie II fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu **w monoterapii (ramię lenalidomidu) z monoterapią lekiem wybranym przez badacza/lekarza** (rytuksymab, gemcytabina, chlorambucyl, cytarabina i fludarabina), u pacjentów z MCL opornym na leczenie lub z jednym, dwoma lub trzema nawrotami.

W badaniu tym lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg raz na dobę, przez pierwszych 21 dni (D1 do D21) każdego powtarzanego 28-dniowego cyklu, aż do uzyskania poprawy lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Mediana okresu obserwacji wynosiła 15,9 miesiąca (publikacja główna Trneny 2016) oraz 41,3 miesiąca (publikacja Arcaini 2018).

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lenalidomidu w porównaniu z „wyбором lekarza”, na podstawie badania MCL-002 (SPRINT) wykazała:

Analiza skuteczności klinicznej:

- **Przeżycie wolne od progresji (PFS)**
 - **Ocena niezależnej komisji:** stosowanie LEN związane było z istotnie statystycznym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (mediana: 8,7 miesiąca

[95%CI: 5,5; 12,1] vs 5,2 miesiąca [95%CI: 3,7; 6,9], HR=0,61 [95%CI: 0,44-0,84], p=0,004;

- o **Ocena badaczy:** stosowanie LEN związane było z istotnie statystycznym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza: mediana 8,6 miesiąca [95%CI: 5,6; 12,1] vs 5,4 miesiąca [95%CI: 3,6; 7,7];
 - o Wyniki **przedłużonej obserwacji** (publikacja Arcaini 2018, mediana okresu obserwacji 41,3 mies.) wykazały, że stosowanie LEN związane było z istotnie statystycznym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (ocena badaczy, mediana 8,6 miesiąca [95%CI: 5,6; 12,1] vs 5,4 miesiąca [95%CI: 3,6; 7,7]; HR=0,65 [95%CI: 0,47; 0,84], p=0,006).
- **Odpowiedź na leczenie:**
 - **Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)**
 - o **Ocena niezależnej komisji:** istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie LEN: OR=5,56 [95%CI: 2,61; 11,84], p<0,00001, RD=0,29 [95%CI: 0,19; 0,39], p<0,00001, NNT_{15,9 mies.} =4 [95%CI: 3; 6];
 - o **Ocena badaczy:** istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie LEN: OR=2,90 [95%CI: 1,60; 5,25], p=0,0004; RD=0,23 [95%CI: 0,12; 0,35], p<0,0001, NNT_{15,9 mies.} =5 [95%CI: 3; 9];
 - o Wyniki przedłużonej obserwacji (publikacja Arcaini 2018, mediana okresu obserwacji 41,3 mies.) wykazały istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie grupie lenalidomidu w porównaniu z „wyborem lekarza” (ocena badaczy: OR=3,87 [95%CI: 1,57; 9,56], p=0,003; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,24], p=0,0002, NNT_{41,3 mies.} =7 [95%CI: 5; 14]).
 - **Całkowita odpowiedź (CR) i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (CRu)**
 - o **Ocena niezależnej komisji:** istotnie statystycznie większe odsetki chorych z całkowitą odpowiedzią i całkowitą niepotwierdzoną odpowiedzią na leczenie w grupie LEN w porównaniu z „wyborem lekarza” dla parametru bezwzględnego, natomiast w odniesieniu do parametru względnego wyniki były porównywalne: OR=8,84 [95%CI: 0,50; 155,02]; p=ns; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08]; p=0,01; NNT_{15,9 mies.} =22 [95%CI: 12; 94];
 - o **Ocena badaczy:** wyniki porównywalne w grupach LEN i wyboru lekarza: OR=1,38 [95%CI: 0,56; 3,44]; p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,05; 0,10]; p=ns; NNT_{15,9 mies.} =na.
 - **Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**

- o **Ocena niezależnej komisji:** istotnie statystycznie większe odsetki chorych z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie LEN w porównaniu do grupy kontrolnej („wyboru lekarza”) zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego: OR=4,55 [95%CI: 2,13; 9,72] $p<0,0001$; RD=0,25 [95%CI: 0,15; 0,34]; $p<0,00001$; NNT_{15,9 mies.}=5 [95%CI: 3; 7];
 - o **Ocena badaczy:** istotnie statystycznie większe odsetki chorych z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie LEN w porównaniu do grupy kontrolnej („wyboru lekarza”) zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego: OR=3,19 [95%CI: 1,60; 6,34]; $p=0,001$; RD=0,20 [95%CI: 0,10; 0,31]; $p<0,0001$; NNT_{15,9 mies.}=5 [95%CI: 4; 10].
- **Choroba stabilna (SD)**
 - o **Ocena niezależnej komisji:** istotnie statystycznie większe odsetki chorych z chorobą stabilną w grupie kontrolnej z „wyborem lekarza” w porównaniu do LEN zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego: OR=0,38 [95%CI: 0,22; 0,65]; $p=0,0004$; RD=-0,23 [95%CI: -0,36; -0,10]; $p=0,0004$; NNT_{15,9 mies.}=5 [95%CI: 3; 10];
 - o **Ocena badaczy:** istotnie statystycznie większe odsetki chorych z chorobą stabilną w grupie kontrolnej z „wyborem lekarza” w porównaniu do LEN zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego: OR=0,42 [95%CI: 0,24; 0,74]; $p=0,003$; RD=-0,19 [95%CI: -0,31; -0,06]; $p=0,003$; NNT_{15,9 mies.}=6 [95%CI: 4; 16].
- **Progresja choroby (PD)**
 - o **Ocena niezależnej komisji:** większe odsetki pacjentów z progresją choroby w grupie kontrolnej z „wyborem lekarza” w porównaniu do LEN. Wyniki, które uzyskano były nieistotne statystycznie zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego: OR=0,56 [95%CI: 0,31; 1,01]; $p=0,05$; RD=-0,11 [95%CI: -0,23; 0,01]; $p=ns$; NNT_{15,9 mies.}=na;
 - o **Ocena badaczy:** większe odsetki pacjentów z progresją choroby w grupie kontrolnej z „wyborem lekarza” w porównaniu do LEN. Wyniki, które uzyskano były nieistotne statystycznie zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego: OR=0,59 [95%CI: 0,33; 1,05]; $p=0,07$; RD=-0,10 [95%CI: -0,22; 0,01]; $p=ns$; NNT_{15,9 mies.}=na.
- **Zmiana objętości nowotworu**
 - o **Ocena niezależnej komisji:** stosowanie LEN powodowało istotny statystycznie mniejszy wzrost objętości nowotworu w porównaniu z preparatem w ramach wyboru lekarza (MD=-48,5% [95%CI: -78,88; -18,12], $p=0,002$);
 - o **Ocena badaczy:** bd.
- **Czas do wystąpienia zdarzenia:**
 - **Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR)**

- **Ocena niezależnej komisji:** otrzymane wyniki nie umożliwiają przeprowadzenia porównania między grupami (mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie w grupie „wyboru lekarza” nie została osiągnięta);
- **Ocena badaczy:** stosowanie LEN związane było z krótszym czasem do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (mediana: 5,5 miesiąca [95%CI: 3,9; 5,9] vs 9,2 miesiąca [95%CI: 5,9; nie osiągnięto]).
- **Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (BR)**
 - **Ocena niezależnej komisji:** otrzymane wyniki nie umożliwiają przeprowadzenia porównania między grupami (mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie w grupie „wyboru lekarza” nie została osiągnięta).
 - **Ocena badaczy:** stosowanie LEN związane było z krótszym czasem do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (mediana: 5,8 miesiąca [95%CI: 4,3; 8,4] vs 13,2 miesiąca [95%CI: 9,2; 20,3]).
- **Czas trwania o odpowiedzi na leczenie (DOR)**
 - **Ocena niezależnej komisji:** stosowanie LEN związane było z dłuższym czasem trwania odpowiedzi na leczenie niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (mediana: 16,1 miesiąca [95%CI: 9,5; 20,0] vs 10,4 miesiąca [95%CI: 8,4; 18,6]);
 - **Ocena badaczy:** stosowanie LEN związane było z dłuższym czasem trwania odpowiedzi na leczenie niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (mediana: 16,2 miesiąca [95%CI: 10,6; 22,6] vs 12,7 miesiąca [95%CI: 6,5; nie osiągnięto]).
- **Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)**
 - **Ocena niezależnej komisji:** stosowanie LEN związane było z dłuższym czasem do wystąpienia progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (mediana: 9,1 miesiąca [95%CI: 5,6; 12,2] vs 5,7 miesiąca [95%CI: 3,7; 6,9]);
 - **Ocena badaczy:** stosowanie LEN związane było z dłuższym czasem do wystąpienia progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (mediana: 9,1 miesiąca [95%CI: 5,8; 14,1] vs 5,7 miesiąca [95%CI: 3,7; 8,5]).
- **Przeżycie całkowite (OS)**
 - **Ocena niezależnej komisji:** stosowanie LEN związane było z dłuższym przeżyciem całkowitym chorych niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (mediana: 27,9 miesiąca [95%CI: 20,0; 36,9] vs 21,2 miesiąca [95%CI: 16,0; 28,9], HR=0,89 [95%CI: 0,62-1,28], p=0,45);
 - **Ocena badaczy:** stosowanie LEN związane było z dłuższym przeżyciem całkowitym chorych niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza

(mediana: 27,9 miesiąca [95%CI: 20,0; 37,0] vs 21,2 miesiąca [95%CI: 16,0; 29,0]).

- o **Brak istotności statystycznej wyników spowodowany był możliwością zmiany terapii u chorych w grupie kontrolnej na lenalidomid w momencie progresji choroby (39 z 84 chorych [46%] w grupie kontrolnej było leczonych lenalidomidem);**
- o Wyniki **przedłużonej obserwacji** (publikacja Arcaini 2018, mediana okresu obserwacji 41,3 mies.) wykazały, że stosowanie LEN związane było z dłuższym przeżyciem całkowitym chorych niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (ocena badaczy, mediana 27,7 miesiąca [95%CI: 22,6; 35,2] vs 21,1 miesiąca [95%CI: 16,0; 31,6]; HR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,18], p=0,163).

- **Jakość życia**

- o Na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) w grupie pacjentów przyjmujących LEN zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych u których odnotowano znaczącą klinicznie poprawę w przypadku:
 - Funkcji fizycznych: OR=3,50 [95%CI: 1,49; 8,18]; p=0,003; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,25]; p=0,0004; NNT_{15,9 mies.}=7 [95%CI: 5; 15],
 - Bólu: OR=1,92 [95%CI: 1,00; 3,67]; p=0,047; RD=0,12 [95%CI: 0,01; 0,22]; p=0,03; NNT_{15,9 mies.}=9 [95%CI: 5; 114],
 - Problemów finansowych (wynik istotny statystycznie tylko dla parametru bezwzględnego): OR=2,20 [95%CI: 0,97; 5,02]; p=ns; RD=0,09 [95%CI: 0,01; 0,18]; p=0,03; NNT_{15,9 mies.}=11 [95%CI: 6; 143].
- o W odniesieniu do pozostałych domen wyniki były porównywalne w obu grupach LEN i wyboru lekarza.

Analiza bezpieczeństwa:

- **Zdarzenia niepożądane łącznie**

- o Istotnie statystycznie częściej w grupie LEN występowały zdarzenia niepożądane w porównaniu z wyborem lekarza: OR=3,42 [95%CI: 1,87; 6,25]; p<0,0001; RD=0,24 [95%CI: 0,12; 0,36]; p=0,0001; NNH_{15,9 mies.}=4 [95%CI: 2; 8].

- **Hematologiczne zdarzenia niepożądane**

- **Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2**

- o Częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 1-2 była porównywalna w grupach LEN i „wyboru lekarza” za wyjątkiem:

- Neutropenii - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości występowania neutropenii w obu grupach: OR=6,35 [95%CI: 0,81; 49,68], p=ns, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,01, NNH_{21d.} = 16 [95%CI: 9; 70].
- **Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4**
 - Częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 była porównywalna w obu grupach.
- **Niehematologiczne zdarzenia niepożądane**
 - **Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2**
 - Częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 1-2 była porównywalna w grupach LEN i preparatu w ramach „wyboru lekarza” za wyjątkiem:
 - Zmęczenia - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu w ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru względnego i bezwzględnego: OR=4,86 [95%CI: 1,66; 14,24]; p=0,004; RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,23]; p=0,0001; NNH_{15,9 mies.} = 6 [95%CI: 95%CI: 4; 13],
 - Biegunki - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości występowania biegunki w obu grupach: OR=2,22 [95%CI: 0,97; 5,07]; p=ns; RD=0,10 [95%CI: 0,01; 0,18]; p=0,03; NNH_{15,9 mies.} = 10 [95%CI: 5; 123],
 - Zaparcia - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru względnego i bezwzględnego: OR=3,14 [95%CI: 1,17; 8,47]; p=0,02; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,18]; p=0,006; NNH_{15,9 mies.} = 9 [95%CI: 5; 32],
 - Zapalenia nosogardła - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru względnego i bezwzględnego: OR=2,75 [95%CI: 1,01; 7,46]; p=0,047; RD=0,09 [95%CI: 0,01; 0,16]; p=0,02; NNH_{15,9 mies.} = 11 [95%CI: 6; 66],
 - Kaszlu - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości występowania kaszlu w obu grupach: OR=

3,42 [95%CI: 0,98; 11,92]; p=ns; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,14]; p=0,02; NNH_{15,9 mies.} = 12 [95%CI: 7; 67],

- Zmniejszonego apetytu - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości występowania zmniejszonego apetytu w obu grupach: OR=3,22 [95%CI: 0,92; 11,27]; p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13]; p=0,02; NNH_{15,9 mies.} = 13 [95%CI: 7; 102],
- Wysypki - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości występowania wysypki w obu grupach: OR=3,22 [95%CI: 0,92; 11,27]; p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13]; p=0,02; NNH_{15,9 mies.} = 13 [95%CI: 7; 102].

• **Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4**

- Częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 była porównywalna w grupach LEN i preparatu w ramach „wyboru lekarza” za wyjątkiem:
 - Biegunki - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie preparatu ramach „wyboru lekarza” w porównaniu do LEN w przypadku parametru bezwzględnego. W odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości występowania biegunki w obu grupach: OR=6,72 [95%CI: 0,37; 120,76]; p=ns; RD=0,04 [95%CI: 0,00; 0,07]; p=0,04; NNH_{15,9 mies.} = 27 [95%CI: 14; 408].

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3.1) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu w analizowanej populacji chorych oraz op racowań wtórnych.

Analiza skuteczności praktycznej lenalidomidu w monoterapii u pacjentów z MCL na podstawie badania MCL-004:

- Monoterapia lenalidomidem (N=13)
 - Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): 2 (15%),
 - Całkowita odpowiedź na leczenie (CR): 0 (0%),
 - Częściowa odpowiedź (PR): 2 (15%),
 - Choroba stabilna (SD): 0 (0%),
 - Nawrót/progresja choroby: 8 (62%),
 - Nieznana odpowiedź na leczenie: 3 (23),
 - Czas trwania odpowiedzi (DoR): 3 miesiące.

Analiza skuteczności praktycznej lenalidomidu w monoterapii u pacjentów z MCL na podstawie badania Stefoni 2018:

- o Monoterapia lenalidomidem (N=52)
 - Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): 19 (36,5%),
 - Całkowita odpowiedź na leczenie (CR): 14 (26,9%),
 - Częściowa odpowiedź (PR): 5 (9,6%),
 - Czas trwania odpowiedzi (DoR): 17,8 miesiąca,
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS): 12,1 miesiąca,
 - Przeżycie wolne od choroby (DFS): 19,6 miesiąca,
 - Przeżycie całkowite (OS): 31,4 miesiąca.

Analiza skuteczności praktycznej lenalidomidu w monoterapii u pacjentów z MCL na podstawie badania Zinzani 2015:

- o Monoterapia lenalidomidem (N=33)
 - Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): 15 (45,5%),
 - Całkowita potwierdzona odpowiedź (CR): 4 (12,1%),
 - Całkowita niepotwierdzona odpowiedź (CRu): 2 (6,1%),
 - Częściowa odpowiedź (PR): 9 (27,3%)
 - Progresja choroby (PD): 1 (3,0%)
 - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): 8,8 miesięcy,
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS): 13,9 miesięcy.

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. lekami stosowanymi w ramach wyboru lekarza.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. lekami stosowanymi w ramach wyboru lekarza.

Do dnia 22 listopada 2018 r. w bazach: Pubmed, Embase i Cochrane zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące **lenalidomid w monoterapii vs monoterapię stosowaną w ramach „wyboru lekarza”** w populacji chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (badanie MCL-002, SPRINT, 2 publikacje + 9 abstraktów).

Z uwagi na bezpośrednie porównanie lenalidomidu jedynie z monoterapią stosowaną w ramach wyboru lekarza, w analizie poszukiwano badań randomizowanych, w których stosowano monoterapię lub polichemioterapię w ramach wyboru lekarza. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania randomizowane, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w ramach wyboru lekarza w terapii chłoniaka z komórek płaszczka - badanie MCL-002, SPRINT (publikacje Tmeny 2016 i Arcaini 2018) i badanie Hess 2009. W obu badaniach w ramach wyboru lekarza stosowano monoterapię.

Z uwagi na brak odnalezionych randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie polichemioterapii w ramach wyboru lekarza (badanie Hess 2009, zostało ostatecznie wykluczone z analizy, ponieważ dotyczy porównania: monoterapia temsirolimusem vs monoterapia wyboru lekarza) w analizie przedstawiono jedynie bezpośrednie porównanie lenalidomidu z monoterapią stosowaną w ramach wyboru lekarza (badanie MCL-002, SPRINT). Tym samym wybór lekarza z badania nie w pełni pokrywa schematy wskazane przez ekspertów klinicznych i jest to zidentyfikowane ograniczenie analizy.

W przypadku porównania monoterapii LEN vs monoterapię w ramach „wyboru lekarza” wykazano przewagę w zakresie następujących punktów końcowych:

- przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR),
- całkowitej odpowiedzi (CR) i całkowitej niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie (CRu),
- częściowej odpowiedzi na leczenie (PR),
- zmiany objętości nowotworu,
- jakości życia.

Stosowanie lenalidomidu związane było także z mniejszymi medianami w zakresie:

- czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR),

- czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (BR).

Stosowanie lenalidomidu związane było także z dłuższym przeżyciem całkowitym chorych niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza. Brak istotności statystycznej wyniku spowodowany był możliwością zmiany terapii u chorych w grupie kontrolnej na lenalidomid w momencie progresji choroby (39 z 84 chorych [46%] w grupie kontrolnej było leczonych lenalidomidem) oraz gorszymi wynikami przed rozpoczęciem badania w grupie lenalidomidu, między innymi związanymi ze znaczną objętością guza (ang. *high tumor disease*).

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu zidentyfikowane w ramach włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku (ChPL Revlimid).

Powyższe wyniki porównania stosowania lenalidomidu dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad preparatami stosowanymi w ramach wyboru lekarza.

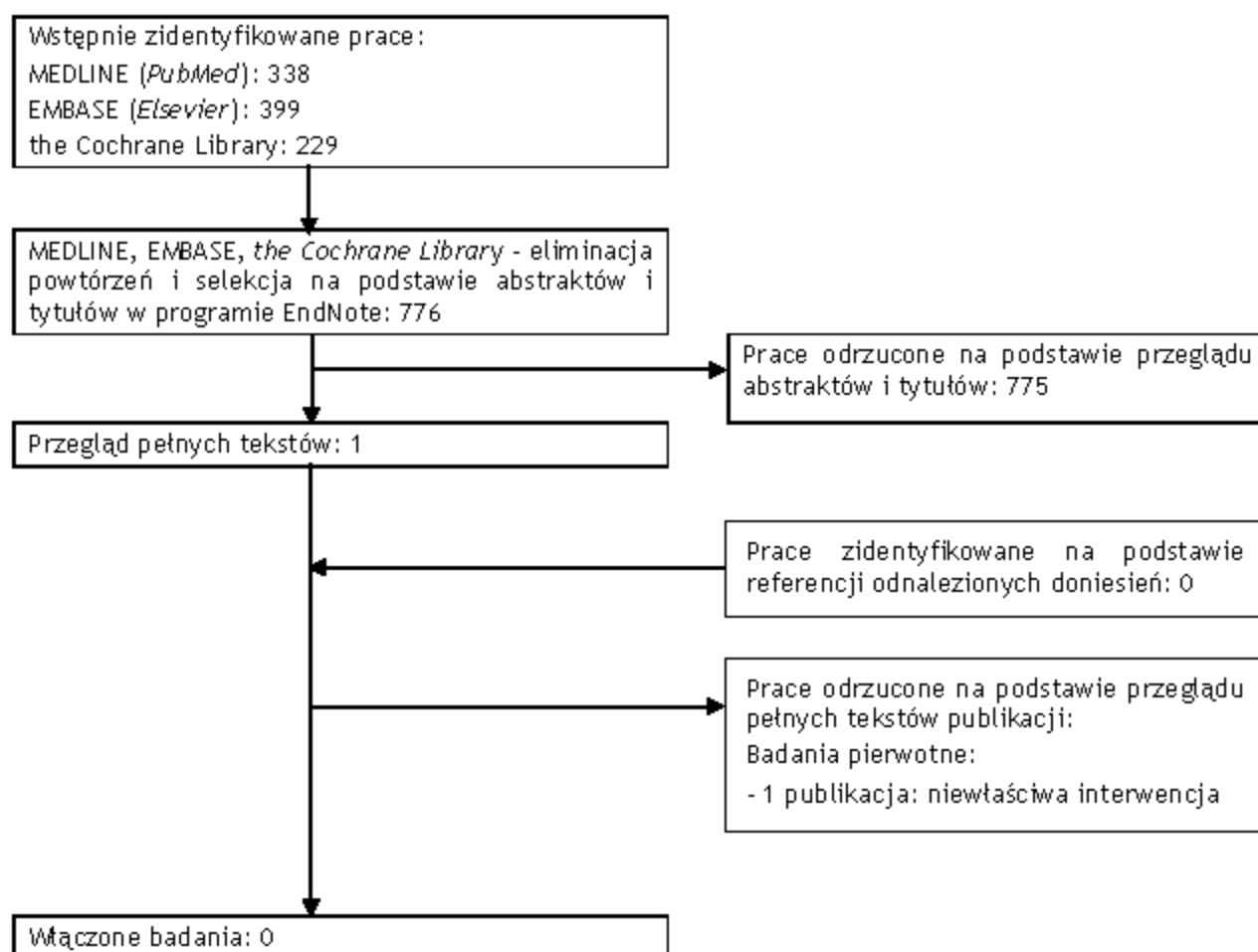
Ponadto w zidentyfikowanych badaniach oceniających efektywność praktyczną, lenalidomid był lekiem dobrze tolerowanym przy skuteczności odpowiadającej skuteczności obserwowanej w randomizowanym badaniu klinicznym w porównywalnych populacjach.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, lenalidomid w leczeniu pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do preparatów z wyboru lekarza, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

14 Aneks

14.1 Wyniki wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL

Ryc 35. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla komparatora (terapii skojarzonej w ramach wyboru lekarza) - aktualizacja przeglądu przedstawionego w Analizie Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.37.2016 dotyczącej wniosku objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą (ICD-10 C85.7, C83.1), (diagram QUOROM/PRISMA).



14.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 66. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

14.3 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletność wyników
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu,
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

14.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 67. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zgłosił żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 26.11.2018 r.]

14.5 Spis badań włączonych

Tab. 68. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne (2 publikacje pełnotekstowe + 9 abstraktów)		
1	MCL-002 (SPRINT)	<p>(1) Trněný M., Lamy T., Walewski J., Belada D., Mayer J., Radford J., Jurczak W., Morschhauser F., Alexeeva J., Rule S., Afanasyev B., Kaplanov K., Thyss A., Kuzmin A., Voloshin S., Kuliczkowski K., Giza A., Milpied N., Stelitano C., Marks R., Trümper L., Biyukov T., Patturajan M., Casadebaig Bravo M-L., Arcaini L. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002, SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre. <i>The Lancet. Oncology</i>; 2016; 17(3): 319-331.</p> <p>(2) Arcaini L, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, Jurczak W, Morschhauser F, Alexeeva J, Rule S, Cabeçadas J, Campo E, Pileri SA, Biyukov T, Patturajan M, Casadebaig Bravo ML, Trněný M; SPRINT Trial Investigators. Prospective subgroup analyses of the randomized MCL-002 (SPRINT) study: lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. <i>Br J Haematol</i>. 2018 Jan;180(2):224-235.</p> <p>Abstrakty:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Arcani L. (2016). Updated Efficacy and Safety Results for Lenalidomide Vs Investigator's Choice Monotherapy in Relapsed/Refractory Mantle cell lymphoma. <i>Haematologica</i> 101(Arcaini L.) Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy): 476. 2. Goy, A., L. Arcaini. (2016). Impact of Stable Disease or Better Responses to Lenalidomide on Survival Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Mantle cell lymphoma: Mcl-001 (Emerge) and Mcl-002 (Sprint) Studies. <i>Haematologica</i> 101(Goy A.) John Theurer Cancer Center at Hackensack University Medical Center, Hackensack, United States): 477. 3. Trneny, M., T. Lamy. (2016). Outcomes Following Lenalidomide for Relapsed/Refractory Mantle cell lymphoma Patients at Risk of Bleeding Events Because of Multiple Comorbidities or Treatment: A Post-Hoc Subgroup Analysis of the Sprint (Mcl-002) Trial. <i>Blood</i> 128(22). 4. Hagner, P., H. Chiu, et al. (2015). Lenalidomide Exhibits Activity in Mantle Cell Lymphoma through Increased Nk Cell Mediated Cytotoxicity. <i>Blood</i>. 126(23): 821. 5. Ortiz Estévez, M., P. Hagner. (2015). Increase of Nk-Cell Subsets Is a Response Indicator and Pharmacodynamic Marker of Longer

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Progression-Free Survival in Mantle cell lymphoma Patients Treated with Lenalidomide. Hematological Oncology 33((Ortiz Estévez M., Trotter M.W.) Translational Research, Celgene Corporation, Seville, Spain): 270.</p> <p>6. Rule, S., L. Arcaini. (2015). Quality of Life in Relapsed/Refractory Mantle cell lymphoma Patients Treated with Lenalidomide Vs Investigator's Choice: Mcl-002 (Sprint) Trial. Haematologica 100((Rule S.) Derriford Hospital, Plymouth, United Kingdom): 147.</p> <p>7. Trněný, M., T. Lamy. (2015). Subgroup Analysis of the Phase II Randomized Mcl-002 (Sprint) Study of Lenalidomide Vs Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Mantle cell lymphoma. Hematological Oncology 33((Trněný M.) Department of Hematology, Charles University Hospital, Prague, Czech Republic): 207.</p> <p>8. Trněný, M., T. Lamy. (2015). Impact of Prior Treatment on Pfs for Relapsed/Refractory Mantle cell lymphoma Patients Randomized to Lenalidomide Vs Investigator's Choice: A Subgroup Analysis of the Phase II Mcl-002 (Sprint) Study. Haematologica 100((Trněný M.) Department of Hematology, Charles University Hospital, Prague, Czech Republic): 4.</p> <p>9. Trneny, M., T. Lamy. (2014). Phase II Randomized, Multicenter Study of Lenalidomide Vs Best Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Mantle cell lymphoma: Results of the Mcl-002 (Sprint) Study. Blood 124(21).</p>
Opracowania wtórne, raporty HTA (2 publikacje pełnotekstowe)		
1	Parrott 2018	(1) Parrott M, Rule S, Kelleher M, Wilson J. A Systematic Review of Treatments of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2018, 18 (1): 13 - 25.
2	Njue 2015	(1) Njue A, Colosia A, Peter C. Trask, Olivares R, Khan S, Abbe A,4 Police R, Wang J, Soto R R, Kaye J A, Awan F. Clinical Efficacy and Safety in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Literature Review. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2015, 15 (1), 1 - 12.
Badania skuteczności praktycznej (3 publikacje pełnotekstowe + 4 abstrakty)		
1	Stefoni 2018	<p>(1) Stefoni V, Pellegrini C, et al. Lenalidomide in Pretreated Mantle cell lymphoma Patients: An Italian Observational Multicenter Retrospective Study in Daily Clinical Practice, the Lenamant Study. The Oncologist, 2018, 23: 1 - 6.</p> <p>Abstrakt:</p> <p>1. Stefoni V, Pellegrini C, et al. Lenalidomide in Pretreated Mantle cell lymphoma Patients: An Italian Observational Multicenter</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Retrospective Study in Daily Clinical Practice, the Lenamant Study. <i>Blood</i> , 2015, 126 (23): 3946.
2	Zinzani 2015	<p>(1) Zinzani P L, Rigacci L, Cox M C, Devizzi L, Fabbri A, Zaccaria A, Zaja F, Rocco A Di, Rossi G, Storti S, Fattori P P, Argnani L, Tura S, Umberto V. Lenalidomide monotherapy in heavily pretreated patients with non-Hodgkin lymphoma: an Italian observational multicenter retrospective study in daily clinical practice. <i>Leukemia & Lymphoma</i>, June 2015, 56(6): 1671-167.</p> <p>Abstrakty:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rigacci L, Vitolo U et al. Lenalidomide Is Effective in Heavily Pretreated Non Hodgkin Lymphoma (Nhl): Analysis. of a Retrospective Data Collection. <i>Blood</i> 120(21). 2. Rigacci L, Zaja F et al. Lenalidomide Administration in Heavily Pretreated Patients with Non Hodgkin Lymphoma-First Report of the Reveal Study (Revlimid® Effectiveness of Administration in Patients with Lymphoma). <i>Blood</i> 118(21).
3	MCL-004	<p>(1) Wang M, Schuster S.J, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). <i>Journal of Hematology & Oncology</i> (2017) 10:171.</p> <p>Abstrakt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wang, M., P. Martin, et al. Effectiveness of Lenalidomide in Patients with Mantle Cell Lymphoma Who Relapsed/Progressed after or Were Refractory/Intolerant to Ibrutinib: The Mcl-004 Study. <i>Blood</i> 2016 128:1786.
Dodatkowe badania (1 publikacja pełnotekstowa + 1 abstrakt)		
1	Vose 2013	<p>(1) Vose J M, Habermann T M, Czuczman M S, Zinzani P L, Craig B. Reeder C B, Joseph M. Tuscano, Izidore S. Lossos, Ju Li, Dennis Pietronigro, Thomas E. Witzig. Single-agent lenalidomide is active in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma who received prior stem cell transplantation. <i>British Journal of Haematology</i>, 2013, 162, 639-647.</p> <p>Abstrakty:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vose J. M, Habermann T. Single-Agent Lenalidomide for Patients with Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma Who Had Received Prior Stem Cell Transplant. <i>Blood</i> 114(22).

14.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 69. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne (1 publikacja pełnotekstowa)		
1	Georg Hess, Raoul Herbrecht, Jorge Romaguera, Gregor Verhoef, Michael Crump, Christian Gisselbrecht, Anna Laurell, Fritz Offner, Andrew Strahs, Anna Berkenblit, Orysia Hanushevsky, Jill Clancy, Becker Hewes, Laurence Moore, Bertrand Coiffier. Phase III Study to Evaluate Temsirolimus Compared With Investigator's Choice Therapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. VOLUME 27. NUMBER 23 AUGUST 10 2009.	Niewłaściwa interwencja
Skuteczność praktyczna (3 abstrakty)		
1	Abstrakt: Saha C, Marcus R, Devereux S, Bowcock S, De Lord S, Patten P, Aldouri M, Arnott S, Yallop D, Kassam S. Lenalidomide in relapsed/refractory aggressive lymphoma. Monday 20th April 2015 Free Communication Transfusion Medicine and Nursing (129).	Brak wyników w analizowanej populacji
2	Abstrakt: Murthy V, Nikolousis E, Kishore B, Holder K, Paneesha S, Lovell R. Single centre experience of lenalidomide in multiply relapsed and or refractory lymphomas. Monday 18th April 2016 FREE COMMUNICATIONS Lymphoid Malignancy (219).	Brak wyników w analizowanej populacji
3	Abstrakt: Castellino A, Chiappella A, Ghione P, Ceccarelli M, Benevolo G, Botto B, Caracciolo D, Ciochetto C, Nicolosi M, Orsucci L, Pecoraro C, Pregno P, Riccomagno P, Zanni M, Ladetto M, Vitolo U. Relapsed Or Refractory Aggressive Non Hodgkin B-Cell Lymphomas Treated With Lenalidomide With/Without Rituximab Or Steroids: A Single Center Restrospective Study. Blood 2013 122:5119.	Brak wyników w analizowanej populacji
Opracowania wtórne (3 publikacje pełnotekstowe)		
1	Dreyling M, Aurer I, et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. Leuk Lymphoma, 2018, 59 (8): 1814 - 1828.	Brak cech przeglądu systematycznego
2	Yamshon S, Demetres M, et al. Venous Thromboembolism in Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (Nhl) Treated with Lenalidomide. Blood adv, 2018, 2 (12): 1429 - 1438.	Brak wyników w analizowanej populacji
3	Trucker D, Rule S. Novel Agents in Mantle Cell Lymphoma. Expert Review of Anticancer Therapy, DOI: 10.1080/14737140.2017.1328280.	Brak cech przeglądu systematycznego
Badania pierwotne dla komparatora (1 publikacja pełnotekstowa)		

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Itoh K, Igarashi T, et al. Randomized Phase II Study of a Bendamustine Monotherapy Schedule for Relapsed or Refractory Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle cell Lymphoma (Rabbit-14). Leuk Lymphoma, 2018, 59 (7): 1606 - 1613.	Niewłaściwa interwencja

14.7 Kwestionariusz stosowany w badaniu pierwotnym

Kwestionariusz EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) został utworzony przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Raka (EORTC). Skala ta została zaadoptowana przez EORTC w ponad 80 wersjach językowych, w tym również w polskiej.

Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do:

- Funkcjonowania fizycznego,
- Pełnienia ról społecznych,
- Funkcjonowania emocjonalnego,
- Pamięci i koncentracji,
- Funkcjonowania społecznego,

trzy skale oceniające objawy chorobowe:

- Zmęczenie,
- Nudności i wymioty,
- Ból,

a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia / jakości życia.

Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe jak:

- Utrata apetytu,
- Duszności,
- Bezsenność,
- Zaparcia,
- Biegunka,
- Trudności finansowe choroby.

Minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) w skali od 1 do 4 wynosi >10, im wyższy wynik tym gorsza ocena dotycząca stanu funkcjonalnego, objawów choroby i jakości życia (Zikos 2015, MCL-002 SPRINT).

14.8 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

Tab. 70. Krytyczna ocena badania MCL-002 (SPRINT).

MCL-002 (SPRINT)					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, typu opne-label	67 ośrodków w: Belgii, Czechach, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Holandii, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii.	Dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (15,9 miesięcy - publikacja główna, 41,3 miesiąca - przedłużona obserwacja).	LEN, Leki stosowane w ramach wyboru badacza (monoterapia chlorambucylem, arabinozydem cytozyny, rytuksymabem, gemcytabiną lub fludarabiną).	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji (PFS) Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie Czas do odpowiedzi na leczenie Czas do progresji choroby Przeżycie całkowite (OS) Bezpieczeństwo Jakość życia 	AOTMiT: IIA JADAD: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> mierzalna masa guza (węzły chłonne o wymiarach co najmniej ≥ 2 cm), mierzone obrazem CT lub rezonansem magnetycznym, MCL potwierdzony ekspresją cykliny D1 (alternatywnie D2 lub D3) wiek ≥ 18, stan kliniczny wg EOCG: 0-2, przewidywana długość życia powyżej 3 miesięcy i niekwalifikowalny status intensywnej chemioterapii lub przeszczepu komórek macierzystych na podstawie wyroku klinicznego badacza, 			<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z chorobami ośrodkowego układu nerwowego, historia nowotworu złośliwego innego niż chłoniak z komórek płaszczka (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub raka płaskonabłonkowego skóry, raka na miejscu szyjki macicy lub piersi lub przypadkowego wykrywania raka gruczołu krokowego), chyba że nie jest to choroba, która trwała przez 5 lat lub dłużej, utrzymująca się hematopoeza dawcy po uprzedniej transplantacji allogenicznej, niechęć do stosowania profilaktyki zakrzepowo-zatorowej (chyba że jest przeciwwskazana) lub antykoncepcji, wcześniejsza ekspozycja na lenalidomid, wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów (więcej niż 10 mg na dobę prednizon lub jego odpowiednik) ozymane przed badaniem przez 1 tydzień lub mniej, 		

MCL-002 (SPRINT)	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci oporni (tzn. bez pełnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na poprzednie schematy) lub u których wystąpił nawrót 1-3 razy i po udowodnieniu postępującej choroby po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie chemioterapii skojarzonej ze środkiem alkilującym lub jedną lub więcej z następujących opcji: antracyklina, cytarabina i fludarabina (z lub bez rytuksymabu), pacjenci po niepowodzeniu przeszczepu komórek macierzystych. 	<ul style="list-style-type: none"> radioterapia lub lek eksperymentalny przed upływem 4 tygodni, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: liczba neutrofilów bezwzględnej mniejsza niż $1 \pm 5 \times 10^9$ komórek na L, liczba płytek krwi mniejsza niż 60×10^9 komórek na L, stężenia transaminaz wątroby większe niż trzy razy górna granica normy (ULN), lub całkowitych stężeniach bilirubiny w surowicy powyżej 1,5 razy większej niż ULN, z wyjątkiem udokumentowanego zaangażowania wątroby przez chłoniaka lub w przypadku zespołu Gilberta.
Komentarz:	
-	

Tab. 71. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Parrott 2018.

Parrott 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	randomizowane	Pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, po co najmniej jednej linii leczenia, nie kwalifikujący się do intensywnej terapii.	<ul style="list-style-type: none"> ibrutinib, rytuksymab, bortezomib, temsirolimus, bendamustyna lenalidomid. 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, przeżycie bez progresji, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Pubmed, Embase, Cochrane Library (od 1 stycznia 1994 do 29 maja 2016), bazy konferencyjne: American Society of Hematology (ASH), European Hematology Association, American Society of Medical Oncology, European Society of Clinical Oncology, bazy clinicaltrials.gov, clinicaltrialregister.eu.		Łącznie 7 badań.		

Tab. 72. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Njue 2015.

Njue 2015				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	randomizowane; jednoramienne	Pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, po co najmniej jednej linii leczenia, nie kwalifikujący się do chemioterapii w wysokich dawkach lub przeszczepu.	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid, • rytuksymab, • deksametazon. 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, • czas trwania odpowiedzi, • przeżycie bez progresji, • przeżycie całkowite, • bezpieczeństwo (hematologiczne zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia).
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Pubmed, Embase, Cochrane Library (od stycznia 1997 do sierpnia 2012), bazy konferencyjne: American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Hematology Association (EHA) (2011-2012), American Society of Hematology (ASH), European Society for Medical Oncology (ESMO) (2010-2011), baza clinicaltrials.gov.		Łącznie 56 badań.		

14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 73. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględni przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego 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	
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, 14.5	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,		Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2, 2.2, 5, 6	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.5	
	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	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,	4.2.1	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu 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?	9	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we 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,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej dla lenalidomidu (diagram QUOROM/PRISMA).	37
Ryc 2. Chorzy, którzy przerwali badanie MCL-002 (SPRINT) (OR).	51
Ryc 3. Chorzy, którzy przerwali badanie MCL-002 (SPRINT) (RD).	51
Ryc 4. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję.	59
Ryc 5. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy.	60
Ryc 6. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (OR).	61
Ryc 7. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (RD).	61
Ryc 8. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy (OR).	62
Ryc 9. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy (RD).	62
Ryc 10. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Całkowita odpowiedź i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (OR).	63
Ryc 11. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Całkowita odpowiedź i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (RD).	64
Ryc 12. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Częściowa odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (OR).	65
Ryc 13. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Częściowa odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (RD).	65
Ryc 14. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Choroba stabilna oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (OR).	66
Ryc 15. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Choroba stabilna oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (RD).	66
Ryc 16. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Progresja choroby oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (OR).	67
Ryc 17. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Progresja choroby oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy (RD).	68

Ryc 18. Analiza skuteczności w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zmiana objętości nowotworu oceniana przez niezależną komisję (MD).....	68
Ryc 19. Analiza skuteczności w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zmiana objętości nowotworu w porównaniu z wartością początkową oceniana przez niezależną komisję (MD).	69
Ryc 20. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Przeżycie całkowite oceniane przez niezależną komisję.....	73
Ryc 21. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Przeżycie całkowite (OS) oceniane przez badaczy.....	74
Ryc 22. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę istotną klinicznie (OR).....	76
Ryc 23. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę istotną klinicznie (RD).....	77
Ryc 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	81
Ryc 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	81
Ryc 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia hematologiczne (stopień 1-2) (OR).....	83
Ryc 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia hematologiczne (stopień 1-2) (RD).....	84
Ryc 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia hematologiczne (stopień 3-4) (OR).....	85
Ryc 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia hematologiczne (stopień 3-4) (RD).....	86
Ryc 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niehematologiczne (stopień 1-2) (OR).....	89
Ryc 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niehematologiczne (stopień 1-2) (RD).....	90
Ryc 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niehematologiczne (stopień 3-4) (OR).....	92
Ryc 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niehematologiczne (stopień 3-4) (RD).....	93
Ryc 34. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w podtypach histologicznych chłoniaka nieziarniczego (NHL), w tym w populacji z MCL w badaniu Zinzani 2015.....	100
Ryc 35. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla komparatora (terapii skojarzonej w ramach wyboru lekarza) - aktualizacja przeglądu przedstawionego w Analizie Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.37.2016 dotyczącej wniosku objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą (ICD-10 C85.7, C83.1), (diagram QUOROM/PRISMA).	131

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	15
Tab. 2. Liczba pacjentów kwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.1 i C85.7 leczonych w ramach katalogu chemioterapii wg danych NFZ w latach 2012-2016 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016).	17
Tab. 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C85.7 (jako rozpoznaniem główne) wg danych NFZ w latach 2012 - 2017 z podziałem na lata oraz łącznie (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Zentiva 2018).	17
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 22.11.2018 r.	23
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 22.11.2018 r.	23
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> , dane na dzień 22.11.2018 r.	24
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 22. 11. 2018 r.	24
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczą, stosowanych od II linii leczenia, w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 22.11.2018 r.	25
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczą, stosowanych od II linii leczenia, w bazie EMBASE na dzień 22.11.2018 r.	26
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczą, stosowanych od II linii leczenia, w bazie Cochrane na dzień 22. 11. 2018 r.	27
Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	33
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.	40
Tab. 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.	41
Tab. 14. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.	42
Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	42
Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	44
Tab. 17. Charakterystyka kliniczna populacji i wcześniejsza historia leczenia pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem komórek płaszczą w badaniu MCL-002 (SPRINT).	46
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	49
Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania.	50
Tab. 20. Chorzy, którzy przerwali badanie.	51
Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 23.11.2018 r.	52

Tab. 22. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 23.11.2018 r.	52
Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”.....	54
Tab. 24. Klinicznie znacząca poprawa w domenach jakości życia lub skali ($\geq 10\%$ punktów) w całym badaniu i okresie obserwacji od stanu wyjściowego do przerwania leczenia: LEN vs „wybór lekarza” w badaniu MCL-002 (SPRINT).	56
Tab. 25 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy (HR).....	58
Tab. 26 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję (HR).....	58
Tab. 27 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy (HR).	59
Tab. 28 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy.....	61
Tab. 29 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy.	62
Tab. 30 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Całkowita odpowiedź i całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy.....	63
Tab. 31 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Częściowa odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy.....	64
Tab. 32 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Choroba stabilna oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy.....	66
Tab. 33 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Progresja choroby oceniana przez niezależną komisję i przez badaczy.....	67
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zmiana objętości nowotworu oceniana przez niezależną komisję.	68
Tab. 35 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie oceniany przez niezależną komisję (HR).	69
Tab. 36 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie oceniany przez badaczy (HR).	70
Tab. 37 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie oceniany przez badaczy (HR).....	70
Tab. 38 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie oceniany przez niezależną komisję (HR). ...	70
Tab. 39 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniany przez niezależną komisję (HR).	71
Tab. 40 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniany przez badaczy (HR).	71

Tab. 41 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas do wystąpienia progresji choroby oceniany przez niezależną komisję (HR).	71
Tab. 42 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Czas do wystąpienia progresji choroby oceniany przez badaczy (HR).	72
Tab. 43 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Przeżycie całkowite oceniane przez badaczy (HR).	72
Tab. 44 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - mediana okresu obserwacji wynosząca 15,9 miesiąca. Przeżycie całkowite oceniane przez niezależną komisję (HR).	72
Tab. 45 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - przedłużona obserwacja (mediana 41,3 mies.). Przeżycie całkowite (OS) oceniane przez badaczy (HR).	73
Tab. 46 Analiza skuteczności w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę istotną klinicznie.	75
Tab. 47. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza” - zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia hematologiczne i niehematologiczne (≥10% stopień 1-2, ≥5% stopień 3-4).	79
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niepożądane łącznie.	81
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia hematologiczne (stopień 1-2)	82
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia hematologiczne (stopień 3-4).	84
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SPRINT: LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niehematologiczne (stopień 1-2).....	88
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MCL-002 (SPRINT): LEN vs „wybór lekarza”. Zdarzenia niehematologiczne (stopień 3-4)	91
Tab. 53. Charakterystyka badań jednoramiennych skuteczności praktycznej włączonych do opracowania.	95
Tab. 54. Charakterystyka populacji w badaniu Stefoni 2018.	96
Tab. 55. Wyniki skuteczności, które uzyskano u pacjentów stosujących monoterapię lenalidomidem w badaniu Stefoni 2018.	97
Tab. 56. Charakterystyka populacji w badaniu Zinzani 2015.	99
Tab. 57. Wyniki skuteczności, które uzyskano u pacjentów z MCL w badaniu Zinzani 2015.	100
Tab. 58. Charakterystyka populacji w badaniu MCL-004.	101
Tab. 59. Wyniki skuteczności, które uzyskano u pacjentów stosujących monoterapię lenalidomidem w badaniu MCL-004.	102
Tab. 60. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.	103
Tab. 61. Charakterystyka populacji w badaniu Vose 2013.	106
Tab. 62. Wyniki skuteczności, które uzyskano u pacjentów z MCL w badaniu Vose 2013. ...	107
Tab. 63. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid.	110

Tab. 64. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid.....	111
Tab. 65. Porównanie badań: MCL-001 (EMERGE) vs MCL-002 (SPRINT).....	119
Tab. 66. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	132
Tab. 67. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	135
Tab. 68. Spis badań włączonych do przeglądu.....	140
Tab. 69. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	143
Tab. 70. Krytyczna ocena badania MCL-002 (SPRINT).	146
Tab. 71. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Parrott 2018.....	147
Tab. 72. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Njue 2015.	148
Tab. 73. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	149

Bibliografia

- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka - analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016** AOTMiT. Whiosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1). Analiza Weryfikacyjna 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AW_A_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf [dostęp 03.12.2018 r.]
- AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Zentiva 2018** Wnioski o objęcie refundacją leków Bortezomib Zentiva (bortezomib) w ramach chemioterapii: we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych” Analiza weryfikacyjna 2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/053/AWA/053_AW_A_OT.4332.1.2018_Bortezomib_Zentiva_MCL_2018.05.10.pdf [dostęp: 03.12.2018 r.]
- ChPL Revlimid** Revlimid®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 03.12.2018 r.]
- Dreyling 2018** Dreyling M, Aurer I, et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59 (8): 1814 - 1828.
- ECOG Performance Status** ECOG Performance Status. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status> [dostęp 03.12.2018 r.]
- EMA** European Medicines Agency (EMA): <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 03.12.2018].
- EMA opinion on orphan designation MCL** European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Lenalidomide for the treatment of mantle cell lymphoma. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu311924> [dostęp 03.12.2018 r.]
- EMA opinion on orphan designation MDS** European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 3-(4'-aminoisoindoline-1'-one) -1-piperidine-2,6-dione for the treatment of myelodysplastic syndromes. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu304192> [dostęp 03.12.2018 r.]
- EMA opinion on orphan designation MM** European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 3-(4'-aminoisoindoline-1'-one) -1-piperidine-2,6-dione for the treatment of multiple myeloma. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu303177> [dostęp 03.12.2018 r.]
- EMA 2015** European Medicines Agency. EMA/CHMP/642878/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp 03.12.2018 r.]
- EMERGE** Goy A, Kalayoglu Besik S, Drach J, et al. Longer-term follow-up and outcome by tumour cell proliferation rate (Ki-67) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with lenalidomide on MCL-001 (EMERGE) pivotal trial. *British Journal of Haematology*, 2015, 170, 496-503.

ESMO 2017	Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 28 (Supplement 4): iv62-iv71, 2017.
EudraVigilance 2018	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków; http://www.adrreports.eu/pl/ [dostęp: 03.12.2018 r.]
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) https://www.fda.gov/ [dostęp: 03.12.2018].
FDA 2007	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf [dostęp 03.12.2018 r.]
Globocan 2012	Globocan 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx [dostęp 03.12.2018 r.]
Has 2017	HAS. Commission De La Transparence Avis 8 mars 2017. Revlimid. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15734_REVLIMID_PIC_EI_LCM_AvisPostObs_CT15734.pdf [dostęp 03.12.2018 r.]
Hess 2009	Georg Hess, Raoul Herbrecht, Jorge Romaguera, Gregor Verhoef, Michael Crump, Christian Gisselbrecht, Anna Laurell, Fritz Offner, Andrew Strahs, Anna Berkenblit, Orysia Hanushevsky, Jill Clancy, Becker Hewes, Laurence Moore, Bertrand Coiffier. Phase III Study to Evaluate Temsirolimus Compared With Investigator's Choice Therapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. <i>JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. VOLUME 27. NUMBER 23 AUGUST 10 2009.</i>
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from http://handbook.cochrane.org .
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials.</i> 1996;17:1-12.
Klasyfikacja Ann Arbor	Klasyfikacja Ann Arbor. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Klasyfikacja-stopnia-zaawansowania-ch%C5%82oniak%C3%B3w.pdf [dostęp 03.12.2018 r.]
Krajowy Rejestr Nowotworów	Krajowy Rejestr Nowotworów. Chłoniaki. http://onkologia.org.pl/chloniaki/ [dostęp 03.12.2018 r.]
Krajowy Rejestr Nowotworów - chłoniak nie-Hodgkina	Krajowy Rejestr Nowotworów. Chłoniak nie-Hodgkina. http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/ [dostęp 03.12.2018 r.]
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses.</i> <i>Lancet</i> 1999; 354:1896-900.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097.
Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.	Obwieszczenie z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywie-niowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrze-snia-2018-r [dostęp 03.12.2018 r.]
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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.
- Słomkowski 2003** Słomkowski M. Węzłowe postaci chłoniaków złośliwych nieziarniczych u osób dorosłych. Non-Hodgkin's lymphomas with adenopathy in adults. Postępy Nauk Medycznych 3-4/2003, s. 61-70. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2923,wezlowe-postaci-chloniakow-zlosliwych-nieziarniczych-u-osob-doroslych.html> [dostęp 03.12.2018 r.]
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Szymczyk 2010** Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka – współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. Hematologia 2010, tom 1, nr 4, 330-341.
- Szymczyk 2015** Szymczyk M. Chłoniak z komórek płaszczka - nawrót po leczeniu pierwszej linii. Mantle cell lymphoma - relapse after first line treat. Acta Haematologica Polonica 46 (2015) 112-117.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp: 03.12.2018].
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Walewski 2011** Walewski J. Nowotwory układu chłonnego. Wyd: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011.
- Walewski 2013** Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii w wysokich dawkach. Acta Haematologica Polonica 44(2013): 104-9.
- WHO-UMC 2018** VigAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring; <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 03.12.2018 r.]
- Zalecenia PTOK 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II. Praca zbiorowa. Redakcja: Krzakowski M, Warzocha K. Chłoniak z komórek płaszczka. Walewski J. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniak_z_kom_plaszczka.pdf [dostęp 03.12.2018 r.]
- Zikos 2015** The Added Clinical Value Of Health-Related Quality Of Life Research: Major Outcomes Of The Pooled Analysis Of Phase III Randomised Clinical Trials. Abstrakt 3051. www.eortc.org [dostęp 03.12.2018 r.]