

# **Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0)**

**Analiza kliniczna**

---



Warszawa  
marzec 2020



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Wkład pracy:**

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

**Adres do korespondencji:**

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

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

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

**Cytowanie:** [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza kliniczna. Warszawa, marzec 2020.

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

- Brak ciężkiej niewydolności nerek określono klientem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min.

Wybrane mutacje zostały zdefiniowane przez autorów badania klinicznego jako odpowiadające chorym z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (*high-risk cytogenetic profile*).

Jako komparatory dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanej populacji wybrano najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce schemat leczenia oparty na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (VMP), który stanowi główny komparator analizy. Za komparatory dodatkowe uznano schematy oparte na bortezomibie, talidomidzie i deksametazonie (VTD) oraz melfalanie, prednizonie i talidomidzie (MPT).

### Metody

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

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Mając na uwadze ograniczenia populacji względem wskazania rejestracyjnego i spodziewany brak dedykowanych badań klinicznych, w ramach pierwotnych kryteriów włączenia do analizy nie uwzględniono kryteriów takich jak obecność mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i stopień niewydolności nerek.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 12 marca 2020 r. nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek

macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu MPT (badanie FIRST). W analizie uwzględniono ramię, w którym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowano do progresji choroby, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Mediana okresu obserwacji w badaniu FIRST wynosiła 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem VMP możliwe było poprzez badania MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA). W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach. Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP.

### **Rd vs VMP**

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze schematem VMP, na podstawie badań FIRST (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem vs MPT), IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011 (MPT vs MP) oraz VISTA (VMP vs MP) wykazała:

- **w analizie skuteczności:**
  - wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby** (HR=0,65 [95%CI: 0,44; 0,98], p<0,05);
  - na podstawie porównania pośredniego wykazano różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie przeżycia całkowitego, jednak otrzymany wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,70 [95%CI: 0,45; 1,06], p=ns);
- **w analizie bezpieczeństwa:**
  - wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia** u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (OR=4,83 [95%CI: 2,12; 11,04], p<0,05; RD=0,30 [95%CI: 0,17; 0,43], p<0,05), przy czym różnice mogą wynikać z różnej długości stosowania analizowanych schematów leczenia;
  - wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakrzepicy żył głębokich stopnia 3-4 pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP dla

parametru względnego oraz na **istotnie statystycznie większą częstość występowania zakrzepicy żył głębokich stopnia 3-4 w grupie lenalidomidu dla parametru bezwzględnego** (OR=20,71 [95%CI: 0,65; 658,99], p=ns; RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,22], p<0,05);

- o wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania neuropatii czuciowej** u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (OR=0,01 [95%CI: 0,0002; 0,12], p<0,05; RD=-0,18 [95%CI: -0,23; -0,13], p<0,05).

### **Rd vs MPT**

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze schematem MPT, na podstawie badania FIRST wykazała:

- **w analizie skuteczności:**

- o w publikacji Benboubker 2014 (mediana okresu obserwacji 37 miesięcy) wykazano istotnie statystycznie **dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji** w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (mediana PFS: 25,5 mies. vs 21,2 mies.; HR=0,72 [95%CI: 0,61; 0,85], p<0,001);
  - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki: mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca – publikacja Hulin 2016: mediana PFS 26,0 mies. vs 21,9 mies.; HR=0,69 [95%CI: 0,59; 0,80], p<0,001; mediana okresu obserwacji 67 miesięcy – publikacja Facon 2018: mediana PFS 26,0 mies. vs 21,9 mies.; HR=0,69 [95%CI: 0,59; 0,79], p<0,00001;
- o w publikacji Benboubker 2014 (mediana okresu obserwacji 37 miesięcy) wykazano **istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego** w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (HR=0,78 [95%CI: 0,64; 0,96], p=0,02);
  - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki: mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca – publikacja Hulin 2016: mediana OS 58,9 mies. vs 48,5 mies.; HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,90], p<0,05; mediana okresu obserwacji 67 miesięcy – publikacja Facon 2018: mediana OS 59,1 mies. vs 49,1 mies.; HR=0,78 [95%CI: 0,67; 0,92], p<0,05);
- o stosowanie zarówno lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (łącznie w grupach lenalidomidu stosowanego do progresji choroby i lenalidomidu stosowanego przez 18 cykli), jak i schematu MPT związane było z **poprawą jakości życia** od wartości początkowej w zakresie analizowanych domen (zdrowie ogólne, funkcjonowanie fizyczne, ból, zmęczenie [EORTC QLQ-C30], objawy choroby, skutki uboczne [EORTC QLQ-MY20] oraz użyteczność zdrowia [EQ-5D]). Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem związane było z **istotnie większą poprawą wyniku domeny dotyczącej objawów choroby** w porównaniu do stosowania schematu MPT po 3 miesiącach oraz

z istotnie większą poprawą wyniku domeny dotyczącej skutków ubocznych we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem 18 miesięcy.

• **w analizie bezpieczeństwa:**

- obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (odpowiednio: OR=0,65 [95%CI: 0,11; 3,93], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,73 [95%CI: 0,51; 1,04], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,005], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=1,06 [95%CI: 0,82; 1,38], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na);
- w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano **istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chorych leczonych MPT częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących redukcję dawki oraz zdarzeń niepożądanych powodujących czasowe przerwanie leczenia** (odpowiednio: OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,86], p=0,003; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,002; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,61 [95%CI: 0,48; 0,78], p<0,0001; RD=-0,12 [95%CI: -0,18; -0,06], p<0,0001; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,86], p=0,002; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,03], p=0,002; NNH<sub>37 mies.</sub>=na);
- **drugie pierwotne nowotwory hematologiczne występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością** w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem niż w grupie chorych leczonych MPT (OR=0,17 [95%CI: 0,04; 0,75], p=0,02; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], p=0,007; NNH<sub>37 mies.</sub>=na);
- częstości występowania pozostałych drugich pierwotnych nowotworów były zbliżone w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT;
  - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hulin 2016: drugie pierwotne nowotwory hematologiczne: OR=0,25 [95%CI: 0,07; 0,89], p=0,03; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,003], p=0,02; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na; mediana okresu obserwacji 67 miesiąca, publikacja Facon 2018: drugie pierwotne nowotwory hematologiczne: OR=0,29 [95%CI: 0,09; 0,87], p=0,03; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,003], p=0,02; NNH<sub>67 mies.</sub>=na. (drugie pierwotne nowotwory hematologiczne: OR=0,25 [95%CI: 0,07; 0,89], p=0,03; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,003], p=0,02; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na);
- w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT obserwowano zbliżone liczby zdarzeń drugich pierwotnych nowotworów.

### **VTD vs VMP**

Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu VTD w porównaniu ze schematem VMP, na podstawie badania UPFRONT wykazała:

• **w analizie skuteczności:**

- o w badaniu UPFRONT mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 15,4 mies. [95%CI: 12,6; 24,2] w grupie VTD oraz 17,3 mies. [95%CI: 14,8; 20,3] w grupie VMP (HR=0,88 [95%CI: 0,65; 1,20], p=ns);
- o w badaniu UPFRONT zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji występowały z porównywalną częstością w grupach VTD i VMP (OR=0,73 [95%CI: 0,48; 1,13], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,18; 0,03], p=ns; NNT<sub>42,7 mies.</sub>=na);
- o w badaniu UPFRONT mediana przeżycia całkowitego wynosiła 51,5 mies. [95%CI: 38,5; nie osiągnięto] w grupie VTD oraz 53,1 mies. [95%CI: 41,1; nie osiągnięto] w grupie VMP (HR=1,09 [95%CI: 0,77; 1,54], p=ns);
- o w badaniu UPFRONT zgon w całym okresie obserwacji występował z porównywalną częstością w grupach VTD i VMP (OR=0,90 [95%CI: 0,58; 1,40], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,13; 0,08], p=ns; NNT<sub>42,7 mies.</sub>=na);
- **w analizie bezpieczeństwa:**
  - o obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach VTD i VMP (odpowiednio: OR=2,43 [95%CI: 0,84; 7,07], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; OR=1,43 [95%CI: 0,77; 2,66], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,03; 0,12], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; OR=1,11 [95%CI: 0,71; 1,73], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,08; 0,13], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na).

#### **Rd vs MPT – analiza subpopulacji chorych**

Wyniki dotyczące subpopulacji chorych w badaniu FIRST analizowano pod kątem chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) lub bez ciężkiej niewydolności nerek (publikacja Benboubker 2014, mediana okresu obserwacji 37 miesięcy). Przedstawiono także wyniki pochodzące z publikacji Dimopoulos 2016 (ocena wpływu niewydolności nerek na wyniki w badaniu FIRST; mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca). Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze schematem MPT w analizowanych subpopulacjach chorych wykazała:

- **w analizie skuteczności:**
  - o analiza w podgrupach po 37 miesiącach obserwacji wykazała **lepsze wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych bez ciężkiej niewydolności nerek** (CrCl 30-50 ml/min: HR=0,66 [95%CI: 0,48; 0,91], p<0,05; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,95], p<0,05; CrCl $\geq$ 80 ml/min: HR=0,71 [95%CI: 0,51; 1,01], p=ns) niż u chorych z ciężką niewydolnością (CrCl<30 ml/min: HR=0,76 [95%CI: 0,44; 1,30], p=ns);
    - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca: CrCl 30-50 ml/min: HR=0,65 [95%CI: 0,48; 0,88], p<0,05; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,70 [95%CI: 0,55; 0,88], p<0,05; CrCl $\geq$ 80 ml/min: HR=0,67 [95%CI: 0,48; 0,93], p<0,05; CrCl<30 ml/min: HR=0,80 [95%CI: 0,48; 1,33], p=ns; mediana okresu obserwacji 67 miesięcy: CrCl 30-50 ml/min: HR=0,63 [95%CI: 0,47; 0,85], p<0,05; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,69 [95%CI: 0,55; 0,87], p<0,05; CrCl $\geq$ 80 ml/min: HR=0,67 [95%CI: 0,49; 0,91], p<0,05; CrCl<30 ml/min: HR=0,93 [95%CI: 0,57; 1,51], p=ns);



- o po 37 miesiącach obserwacji **u chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) obserwowano lepsze wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby** (HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,90], p<0,05) niż u chorych z mutacjami (mutacja t(4;14), t(14;16) lub del 17p: HR=1,23 [95%CI: 0,78; 1,93], p=ns). Podobne wyniki obserwowano dla przedłużonej obserwacji chorych (chorzy bez mutacji: mediana PFS 31,1 mies. vs 24,9 mies., HR=0,66 [95%CI: 0,52; 0,84], p<0,05, chorzy z mutacjami: mediana PFS 8,4 mies. vs 14,6 mies., HR=1,27 [95%CI: 0,81; 2,01], p=ns);
- o analiza w podgrupach po 37 miesiącach obserwacji wykazała **lepsze wyniki dotyczące przeżycia całkowitego u chorych bez ciężkiej niewydolności nerek** (CrCl 30-50 ml/min: HR=0,81 [95%CI: 0,55; 1,18], p=ns; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,79 [95%CI: 0,57; 1,08], p=ns; CrCl≥80 ml/min: HR=0,59 [95%CI: 0,36; 0,97], p<0,05) niż u chorych z ciężką niewydolnością (CrCl<30 ml/min: HR=1,03 [95%CI: 0,60; 1,77], p=ns);
  - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca: CrCl 30-50 ml/min: HR=0,83 [95%CI: 0,58; 1,18], p=ns; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,73 [95%CI: 0,55; 0,97], p<0,05; CrCl≥80 ml/min: HR=0,59 [95%CI: 0,38; 0,91], p<0,05; CrCl<30 ml/min: HR=0,92 [95%CI: 0,55; 1,53], p=ns; mediana okresu obserwacji 67 miesięcy: CrCl 30-50 ml/min: HR=0,82 [95%CI: 0,61; 1,12], p=ns; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,75 [95%CI: 0,59; 0,96], p<0,05; CrCl≥80 ml/min: HR=0,66 [95%CI: 0,46; 0,94], p<0,05; CrCl<30 ml/min: HR=1,20 [95%CI: 0,76; 1,92], p=ns);
- o po 37 miesiącach obserwacji **u chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) obserwowano lepsze wyniki dotyczące przeżycia całkowitego** (HR=0,67 [95%CI: 0,47; 0,95], p<0,05) niż u chorych z mutacjami (mutacja t(4;14), t(14;16) lub del 17p: HR=1,07 [95%CI: 0,61; 1,85], p=ns). Podobne wyniki obserwowano dla przedłużonej obserwacji chorych (chorzy bez mutacji: mediana OS 69,9 mies. vs 53,6 mies., HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,91], p<0,05, chorzy z mutacjami: mediana OS 29,3 mies. vs 35,5 mies., HR=0,92 [95%CI: 0,58; 1,46], p=ns);
- **w analizie bezpieczeństwa:**
  - o analiza w podgrupach po 45,5 miesiąca obserwacji (publikacja Dimopoulos 2016 – ocena wpływu niewydolności nerek na wyniki w badaniu FIRST) wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa pomiędzy grupami chorych z poszczególnymi poziomami niewydolności nerek. Wyjątek stanowiły anemia oraz wysypka, których częstości wzrastały wraz ze stopniem niewydolności nerek (anemia: CrCl≥80 ml/min: 15% vs 15%; CrCl 50-80 ml/min: 18% vs 15%; CrCl 30-50 ml/min: 22% vs 23%; CrCl<30 ml/min: 27% vs 35%; wysypka: CrCl≥80 ml/min: 4% vs 4%; CrCl 50-80 ml/min: 5% vs 4%; CrCl 30-50 ml/min: 7% vs 9%; CrCl<30 ml/min: 20% vs 6%).

## Wnioski

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do do terapii

wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek], a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu MPT (badanie FIRST).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem VMP możliwe było poprzez badania MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA). Pomimo naturalnych ograniczeń porównania pośredniego takie podejście stanowi jedyną możliwość porównania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze schematem VMP. Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP.

Wyniki porównania bezpośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze schematem MPT wskazują na przewagę lenalidomidu w kontekście zdefiniowanych parametrów klinicznej oceny skuteczności u pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w tym w szczególności w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa obu schematów leczenia pod względem raportowania zdarzeń niepożądanych łącznie i ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na przewagę lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem nad schematem VMP w zakresie zarówno przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji choroby, przy czym powinny być interpretowane ostrożnie ze względu na typ porównania.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze schematami MPT i VMP może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania. Z uwagi na porównywalne wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania VTD vs VMP, pośrednio można wnioskować także o większej skuteczności lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem niż schematu VTD.

Obserwowano mniejszą korzyść ze stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak obecność mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) lub ciężka niewydolność nerek. Ograniczenie populacji wnioskowanej do chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek wydaje się zatem stanowić ograniczenie do populacji chorych, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia.

Wprowadzenie finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym w odniesieniu do zwiększania długości

życia we wskazanej populacji chorych i zalecanej w wytycznych zarówno polskich (wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku), jak i zagranicznych (wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 roku, wytyczne *European Society for Medical Oncology* z 2017 roku, wytyczne europejskie z 2014 roku, wytyczne *Medical Scientific Advisory Group* z 2017 roku, *National Institute for Health and Care Excellence* z 2018 roku, wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 roku, wytyczne *International Myeloma Working Group* z 2014 roku).

## Słowa kluczowe

lenalidomid, szpiczak plazmocytowy, analiza kliniczna

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>4</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>12</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>13</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>18</b>
<b>1 Cel raportu</b> .....	<b>20</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>21</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	23
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	30
<b>3 Metody</b> .....	<b>31</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	31
3.1.1 Kryteria włączenia.....	31
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	33
3.2 Źródła danych.....	33
3.3 Strategia wyszukiwania badań .....	34
3.4 Selekcja informacji.....	38
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	38
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	39
3.7 Analiza statystyczna.....	39
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>41</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	41
4.1.1 Weisel 2016.....	41
4.1.2 pCODR 2015.....	43
4.1.3 AWMSG 2016 .....	46
4.1.4 Blommestein 2019 .....	48
4.1.5 Cao 2019.....	50
4.1.6 Liu 2017.....	51
4.1.7 NICE 2019 .....	53
4.1.8 Gil-Sierra 2020.....	55
4.1.9 Piechotta 2019 .....	56

---

4.1.10	Ramasamy 2019 .....	58
4.1.11	Sekine 2019 .....	60
4.1.12	Ocena jakości badań wtórnych .....	62
4.2	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	67
4.2.1	Metody badań randomizowanych .....	70
4.2.2	Ocena jakości badań pierwotnych.....	78
4.2.3	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	81
4.2.4	Charakterystyka populacji.....	84
4.2.5	Zestawienie punktów końcowych.....	89
4.2.6	Chorzy, którzy nie ukończyli badań.....	90
4.3	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	95
<b>5</b>	<b>Analiza kliniczna - ocena skuteczności .....</b>	<b>97</b>
5.1	Rd vs MPT - porównanie bezpośrednie.....	100
5.1.1	Przeżycie wolne od progresji .....	104
5.1.1.1	Subpopulacje .....	106
5.1.2	Przeżycie całkowite.....	109
5.1.2.1	Subpopulacje .....	113
5.1.3	Czas do progresji choroby .....	116
5.1.4	Czas do niepowodzenia leczenia.....	116
5.1.5	Czas do II linii leczenia.....	116
5.1.5.1	Subpopulacje .....	117
5.1.6	Chorzy otrzymujący II linię leczenia.....	117
5.1.7	Przeżycie wolne od progresji choroby podczas stosowania II linii leczenia	119
5.1.8	Odpowiedź na leczenie .....	119
5.1.8.1	Subpopulacje .....	130
5.1.9	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.....	137
5.1.10	Czas trwania odpowiedzi na leczenie .....	137
5.1.11	Ocena jakości życia .....	138
5.2	Rd vs VMP - porównanie pośrednie.....	142
5.2.1	Przeżycie wolne od progresji .....	145
5.2.2	Przeżycie całkowite.....	145

---

5.2.3	Całkowita odpowiedź na leczenie .....	146
5.2.4	Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie .....	146
5.2.5	Częściowa odpowiedź na leczenie.....	147
5.3	VTD vs VMP - porównanie bezpośrednie .....	147
5.3.1	Przeżycie wolne od progresji .....	150
5.3.2	Przeżycie całkowite.....	151
5.3.3	Czas do II linii leczenia.....	152
5.3.4	Chorzy otrzymujący II linię leczenia.....	153
5.3.5	Czas do III linii leczenia .....	153
5.3.6	Chorzy otrzymujący III linię leczenia .....	154
5.3.7	Odpowiedź na leczenie .....	155
5.3.8	Czas trwania odpowiedzi na leczenie .....	159
5.3.9	Ocena jakości życia .....	160
<b>6</b>	<b>Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>161</b>
6.1	Rd vs MPT - porównanie bezpośrednie.....	162
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie .....	168
6.1.2	Hematologiczne zdarzenia niepożądane .....	170
6.1.2.1	Przedłużona obserwacja.....	173
6.1.3	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane .....	179
6.1.3.1	Przedłużona obserwacja.....	185
6.1.4	Drugie pierwotne nowotwory .....	191
6.1.4.1	Przedłużona obserwacja.....	196
6.1.5	Subpopulacje.....	199
6.2	Rd vs VMP - porównanie pośrednie.....	200
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie .....	203
6.2.1.1	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	203
6.2.2	Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 .....	203
6.2.2.1	Neutropenia .....	203
6.2.2.2	Anemia.....	204
6.2.2.3	Trombocytopenia .....	204

---

6.2.3	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 .....	205
6.2.3.1	Zapalenie płuc.....	205
6.2.3.2	Zakrzepica żył głębokich.....	206
6.2.3.3	Zaparcia.....	206
6.2.3.4	Neuropatia czuciowa .....	207
6.3	VTD vs VMP – porównanie bezpośrednie .....	207
6.3.1	Zdarzenia niepożądane łącznie .....	210
6.3.2	Hematologiczne zdarzenia niepożądane .....	211
6.3.3	Zaburzenia układu pokarmowego .....	214
6.3.4	Infekcje.....	217
6.3.5	Zaburzenia układu nerwowego.....	219
6.3.6	Pozostałe zdarzenia niepożądane .....	222
<b>7</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej .....</b>	<b>228</b>
<b>8</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>229</b>
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych .....	229
8.2	Europejska Agencja Leków .....	231
8.3	Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki.....	231
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych .....	232
<b>9</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>235</b>
<b>10</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>239</b>
<b>11</b>	<b>Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych.....</b>	<b>245</b>
<b>12</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>260</b>
<b>13</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>262</b>
13.1	Strategia wyszukiwania badań – efektywność praktyczna .....	262
13.2	Wyniki wyszukiwania badań – efektywność praktyczna.....	265
13.3	Strategia wyszukiwania badań – porównanie pośrednie .....	266
13.4	Wyniki wyszukiwania badań – porównanie pośrednie.....	270
13.5	Arkusz oceny badania wg Jadad .....	271
13.6	Arkusz oceny badania wg skali Cochrane.....	272

---



13.7	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2 .....	273
13.8	Metoda Buchera.....	279
13.9	Spis badań włączonych do przeglądu .....	280
13.10	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	287
13.11	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych.....	294
13.12	Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	311
13.13	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	319
<b>Spis tabel.....</b>		<b>322</b>
<b>Spis rycin .....</b>		<b>328</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>		<b>333</b>

---

## Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	Food and Drug Administration
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate difference</i> )
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i> )
Rd	lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
MID	minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>minimal important difference</i> )
MP	melfalan w skojarzeniu z prednizonem
MPT	talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
N <sub>i</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N <sub>k</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
p	poziom istotności statystycznej
pCODR	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )

RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i> )
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VMP	bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZN	zdarzenia niepożądane



## 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 chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, marzec 2020.

**Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.**

Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

- **Brak ciężkiej niewydolności nerek określono klientem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min.**

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

Jako komparator dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek przyjęto najczęściej stosowane w warunkach polskich terapie refundowane, a więc: schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid).

Ze względu na częstsze stosowanie schematu VMP niż VTD i MPT (odpowiednio ██████████ ██████████), schemat ten będzie stanowił główny komparator dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem. Schematy VTD i MPT będą stanowiły komparatory dodatkowe.

Aktualne częstości stosowania poszczególnych terapii oraz spodziewaną praktykę kliniczną po wprowadzeniu finansowania lenalidomidu przedstawiono szczegółowo w osobnym dokumencie: ██████████

Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, marzec 2020.

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek
Interwencja (I)	lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem*
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat VMP**</li> <li>• schemat MPT***,^</li> <li>• schemat VTD^,†</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS),</li> <li>• czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP),</li> <li>• czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>, TTF),</li> <li>• czas do II i kolejnych linii leczenia,</li> <li>• chorzy wymagający stosowania II i kolejnych linii leczenia,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby podczas stosowania II linii leczenia,</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR),</li> <li>• ocena jakości życia,</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie,</li> <li>• zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 związane z leczeniem,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące czasowe przerwanie leczenia,</li> <li>• poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• drugie pierwotne nowotwory.</li> </ul>

\* lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cyklach w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cyklach, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji);

\*\* bortezomib podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9, w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem (melfalan w dawce 9 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4);

\*\*\* talidomid w dawce 100-200 mg na dobę w dniach 1-42 każdego 42-dniowego cyklu, w skojarzeniu z melfalanem w dawce 0,10-0,25 mg/kg oraz prednizonem w dawce 2 mg/kg raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu (maksymalnie 12 6-tygodniowych cykli);

^ na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego do analizy włączono badania dla schematu MPT niezależnie od dawkowania, stosowanego przez maksymalnie 72 tygodnie (w tym włączano badania, w których melfalan i prednizon stosowane są w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu);

^^ bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28 dniowym cyklu leczenia, deksametazon 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu, talidomid 50 mg na dobę w dniach 1-14 (jeśli dawka jest tolerowana zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę od cyklu 2; podaje się 4-6 cykli leczenia skojarzonego);

† do analizy włączono badania, w których analizowano stosowanie schematu VTD niezależnie od dawkowania.

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

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

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

populacji ogólnej mogą częściowo wyjaśniać rosnący w ciągu ostatnich kilku dekad wskaźnik zapadalności.<sup>4</sup>

W Stanach Zjednoczonych rocznie na szpiczaka plazmocytozowego zapada średnio 20 tys. osób, a umiera 10 tys. osób.<sup>6</sup> Najnowsze dane *The American Cancer Society* wskazują, że w 2019 roku w USA odnotowano 32 110 nowych przypadków zachorowań oraz 12 960 zgonów. Szpiczak plazmocytozowy jest najczęściej rozpoznawany u osób w wieku 65-74 lat (mediana wieku chorych w momencie rozpoznania szpiczaka wynosi 69 lat).<sup>7</sup> W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka plazmocytozowego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Latynosi charakteryzują się najniższym średnim wiekiem, w którym choroba jest rozpoznawana (65 lat), podczas gdy przedstawiciele rasy białej najwyższym (71 lat).<sup>6</sup>

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

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

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie, zapadalność na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 0,97% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2017 roku wyniosła 1 600 nowych zachorowań, w tym 821 nowych zachorowań u kobiet i 779 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,00% i 0,94% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,14 i 4,19, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,82 i 2,35 (patrz Tabela 3).<sup>9</sup> Liczbę nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 407 zgonów w roku 2017 (1,41% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 736 zgonów kobiet i 671 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,63%



i 1,23% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,71 i 3,61, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,45 i 1,92 (patrz Tabela 3).<sup>9</sup> W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań oraz liczbę zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017.<sup>9</sup>

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

**Tab. 2. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce.<sup>9</sup>**

Rok	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
1999	829	762
2000	863	875
2001	893	899
2002	969	984
2003	1006	975
2004	1122	1090
2005	1205	1084
2006	1135	1130
2007	1120	1132
2008	1172	1092
2009	1132	1169
2010	1247	1123
2011	1306	1146
2012	1413	1223
2013	1504	1164
2014	1498	1282
2015	1541	1327
2016	1452	1332
2017	1600	1407

**Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce w podziale na płeć chorych.<sup>9</sup>**

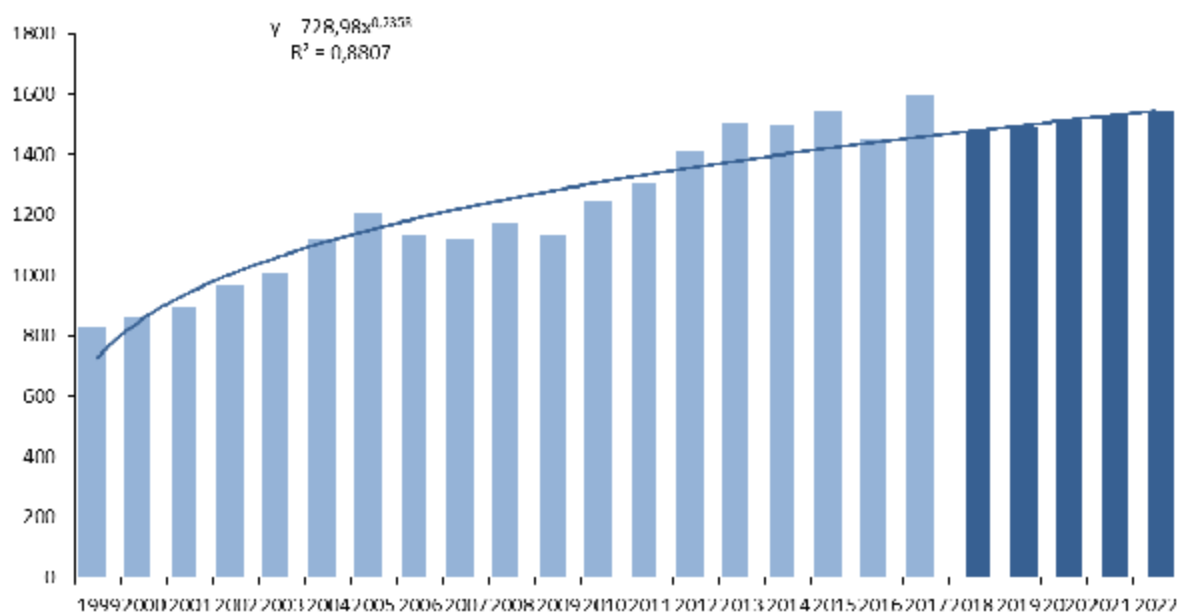
Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
<b>mężczyźni</b>								
1999	373	1,99	1,58	0,20	356	1,89	1,51	0,20
2000	408	2,17	1,70	0,21	429	2,28	1,78	0,23
2001	409	2,18	1,71	0,22	430	2,29	1,80	0,23
2002	431	2,33	1,74	0,21	427	2,31	1,71	0,22
2003	466	2,52	1,88	0,23	455	2,46	1,81	0,21
2004	529	2,86	2,05	0,26	516	2,79	1,97	0,25
2005	601	3,26	2,34	0,28	520	2,82	2,01	0,24
2006	533	2,89	2,01	0,26	525	2,85	1,93	0,24
2007	513	2,79	1,88	0,23	550	2,99	1,97	0,24
2008	559	3,04	2,06	0,25	529	2,87	1,86	0,22
2009	503	2,73	1,81	0,23	532	2,89	1,87	0,22
2010	570	3,06	1,97	0,24	512	2,75	1,75	0,21
2011	654	3,51	2,24	0,28	546	2,93	1,78	0,20
2012	648	3,47	2,17	0,26	562	3,01	1,80	0,21
2013	708	3,80	2,32	0,29	552	2,96	1,73	0,20
2014	727	3,90	2,36	0,28	606	3,25	1,85	0,22
2015	729	3,92	2,25	0,27	665	3,57	1,98	0,22
2016	712	3,83	2,19	0,26	632	3,40	1,82	0,22
2017	779	4,19	2,35	0,29	671	3,61	1,92	0,22
<b>kobiety</b>								
1999	456	2,30	1,42	0,19	406	2,04	1,22	0,16
2000	455	2,29	1,34	0,17	446	2,24	1,26	0,17
2001	484	2,44	1,40	0,18	469	2,36	1,32	0,17
2002	538	2,73	1,54	0,19	557	2,83	1,47	0,19
2003	540	2,74	1,50	0,19	520	2,64	1,35	0,17
2004	593	3,01	1,61	0,20	574	2,91	1,40	0,17
2005	604	3,07	1,66	0,21	564	2,86	1,43	0,19
2006	602	3,06	1,64	0,21	605	3,07	1,47	0,18
2007	607	3,08	1,60	0,20	582	2,95	1,41	0,17

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
2008	613	3,11	1,62	0,20	563	2,86	1,30	0,16
2009	629	3,19	1,64	0,21	637	3,23	1,49	0,18
2010	677	3,41	1,70	0,21	611	3,08	1,33	0,17
2011	652	3,28	1,62	0,20	600	3,02	1,31	0,16
2012	765	3,85	1,82	0,23	661	3,32	1,39	0,17
2013	796	4,01	1,95	0,24	612	3,08	1,25	0,14
2014	771	3,88	1,82	0,23	676	3,40	1,35	0,16
2015	812	4,09	1,91	0,25	662	3,34	1,32	0,16
2016	740	3,73	1,76	0,23	700	3,53	1,5	0,16
2017	821	4,14	1,82	0,23	736	3,71	1,45	0,18

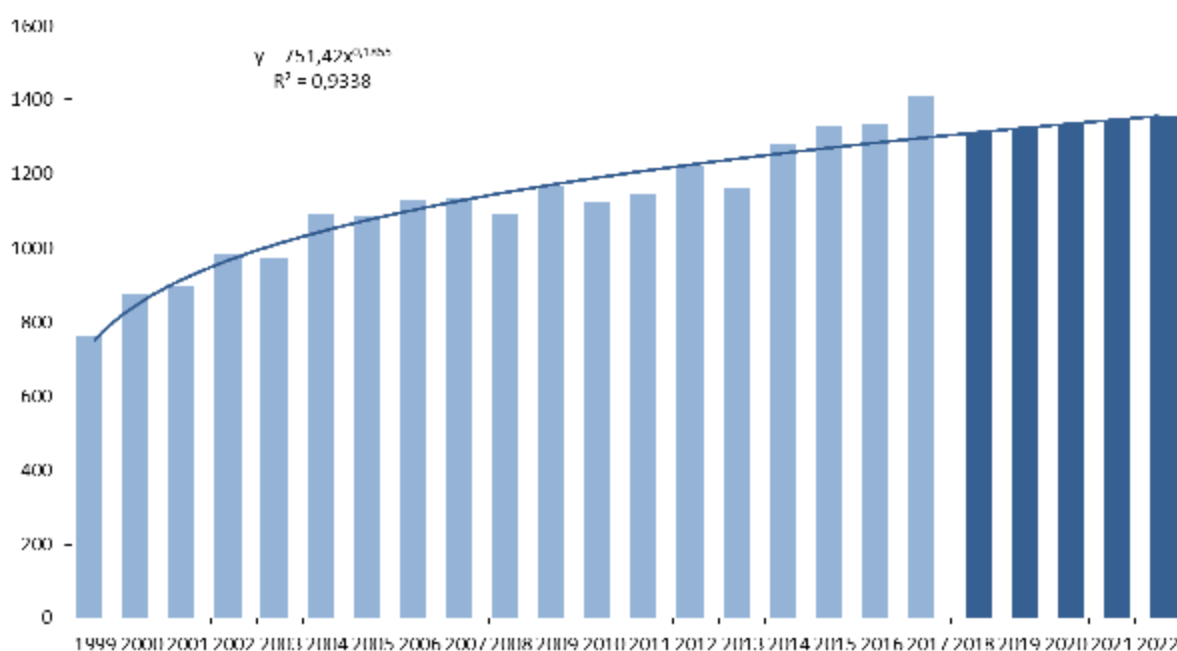
\* populacja świata.

Zgodnie z liczbą zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych oraz liczbą zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce oraz przewidywaną liczbą chorych i zgonów w latach 2018-2022 - patrz poniższe rysunki, zachorowalność i umieralność na szpiczaka mnogiego wzrasta. W latach 1990-2010 trend zachorowalności na szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) charakteryzuje się niewielkim wzrostem - patrz Rysunek 3. Umieralność z powodu szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45.-64. r.ż.) utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci (patrz Rysunek 4). W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65. r.ż.) u obu płci obserwuje się wzrost zachorowalności i umieralności.<sup>9</sup>

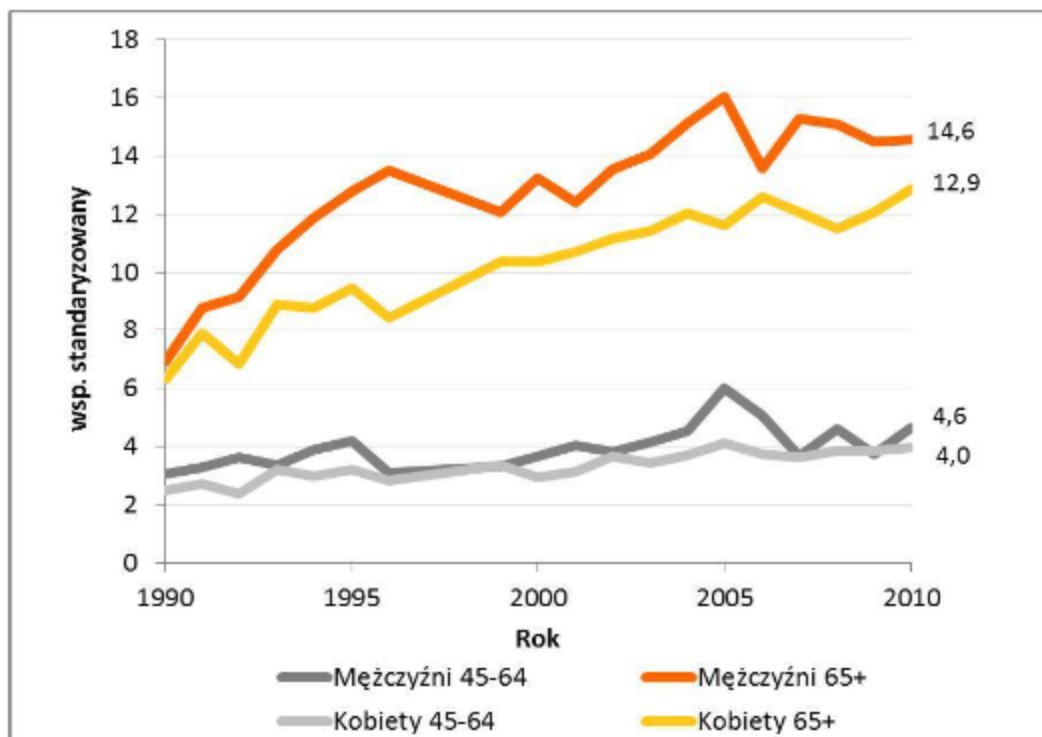
**Ryc. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2018-2022 w Polsce.**



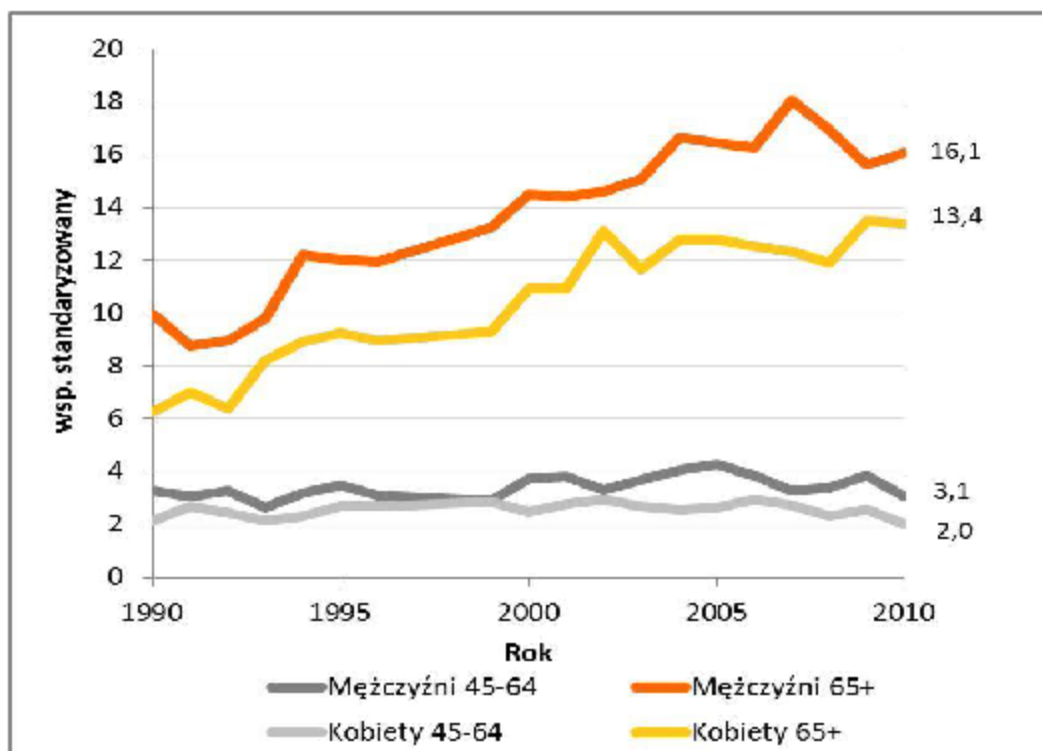
**Ryc. 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2018-2022 w Polsce.**



Ryc. 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych.<sup>9</sup>



Ryc. 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych.<sup>9</sup>




## 2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Leczenie lenalidomidem nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (w leczeniu I linii szpiczaka plazmocytoowego u chorych niekwalfikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek).

Lenalidomid jest obecnie dostępny w ramach programów lekowych:

- w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego;
- w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q.<sup>10</sup>

Jako komparatory dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanej populacji wybrano schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon; komparator główny), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon; komparator dodatkowy) oraz MPT (melfalan, prednizon, talidomid; komparator dodatkowy). Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych.

Szczegółowy opis wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie:  Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym (ICD10 C 90.0). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, marzec 2020.

Deksametazon i prednizon finansowane są w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Bortezomib finansowany jest w ramach wykazu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Melfalan finansowany jest w ramach wykazu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) oraz w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych), jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów.

Preparaty lenalidomidu, deksametazonu oraz leków stosowanych w ramach schematów MPT, VMP i VTD z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania przedstawiono w aneksie 13.12.

## 3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego randomizowanych badań pierwotnych, badań umożliwiających ocenę efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w analizowanym wskazaniu.

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

- dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.<sup>1</sup>

##### Interwencja (I):

- lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cykli, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji).

##### Komparatory (C):

- schemat VMP: bortezomib podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9, w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem (melfalan w dawce 9 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4);
- schemat MPT: talidomid w dawce 100-200 mg na dobę w dniach 1-42 każdego 42-dniowego cyklu, w skojarzeniu z melfalanem w dawce 0,10-0,25 mg/kg oraz

---

<sup>1</sup> Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek (brak ciężkiej niewydolności nerek określono klientem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min) - ze względu na dość specyficzną definicję populacji wnioskowanej do analizy włączono badania przeprowadzone w populacji szerszej, bez względu na obecność mutacji i funkcje nerek.

prednizonem w dawce 2 mg/kg raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu (maksymalnie 12 6-tygodniowych cykli);<sup>2</sup>

- schemat VTD: bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28 dniowym cyklu leczenia, deksametazon 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu, talidomid 50 mg na dobę w dniach 1-14 (jeśli dawka jest tolerowana zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę od cyklu 2; podaje się 4-6 cykli leczenia skojarzonego).<sup>3</sup>

#### Punkty końcowe (O):

- patrz rozdz. 2, Tab. 1.

#### Rodzaj badań:

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

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

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

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych).

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

---

<sup>2</sup> Na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego do analizy włączono badania dla schematu MPT niezależnie od dawkowania, stosowanego przez maksymalnie 72 tygodnie (w tym włączano badania, w których melfalan i prednizon stosowane są w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu).

<sup>3</sup> Do analizy włączono badania, w których analizowano stosowanie schematu VTD niezależnie od dawkowania.



których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo lenalidomidu w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia lenalidomidem
- badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin/Japonii.

## 3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 12 marca 2020 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 12 marca 2020 r.,
- The Cochrane Library z datą odcięcia 12 marca 2020 r.,
- Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 12 marca 2020 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence),
- NIHR (National Institute for Health Research),
- 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,
- strony internetowej producenta leku: <https://www.celgene.com/research-development/clinical-trials/celgene-sponsored-trials/>,
- 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).

Wyniki odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

### 3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 12 marca 2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: poniższe tabele, 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.

Pomimo poszukiwania badań dotyczących stosowania leków w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, strategię opracowano bez uwzględnienia filtrów ograniczających wyszukiwanie do konkretnej jednostki chorobowej, co minimalizuje błąd selekcji.

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

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

Strategię wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem przedstawiono w aneksie 13.1.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem jako komparator pośredni. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących schematy MPT i VMP (patrz rozdz. 4.1.4). Strategię wyszukiwania badań umożliwiających porównanie pośrednie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oraz schematu VMP przedstawiono w aneksie 13.3.

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.03.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"Multiple Myeloma"[Mesh]	40 433
#2	"Multiple Myeloma"[tw]	50 425
#3	#1 OR #2	50 947
#4	„first line” OR „I line” OR untreated OR ineligible OR naive OR	370 426

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	„newly diagnosed” OR „not previously treated” OR „not eligible”	
#5	#3 AND #4	3 960
#6	lenalidomide [NM]	2 532
#7	lenalidomide [TW]	4 466
#8	Revlimid [TW]	128
#9	Revimid [TW]	9
#10	IMiD3 cpd [TW]	0
#11	CC 5013 [TW]	56
#12	CC5013 [TW]	10
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	4 488
#14	#5 AND #13	642
#15	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]  (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR  (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta synthesis [ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR  rapid review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR  health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR  ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab])  AND (review [pt] OR disease category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook))  OR  ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR  (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw])  AND	1 282 085
#16		443 171

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	(survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	
#17	#15 OR #16	1 632 900
#18	#14 AND #17	236
#19	animals [MH] NOT humans [MH]	4 677 385
#20	#18 NOT #19	236

**Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 12.03.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma'	86 535
#2	'first line' OR '1 line' OR untreated OR ineligible OR naive OR 'newly diagnosed' OR 'not previously treated' OR 'not eligible'	576 823
#3	#1 AND #2	10 087
#4	'lenalidomide'/exp	18 490
#5	lenalidomide	19 245
#6	revlimid	1 452
#7	revimid	79
#8	'IMiD3 cpd'	0
#9	'CC 5013'	437
#10	CC5013	19
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	19 265

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#12	#3 AND #11	2 872
#13	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 818 665
#14	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 906 084
#15	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	275 250
#16	#14 AND #15	217 202
#17	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	346 808
#18	#16 OR #17	419 223
#19	#13 OR #18	2 100 741
#20	#12 AND #19	1 137
#21	#20 AND [animals]/lim	51
#22	#20 NOT #21	1 086
#23	#21 AND [embase]/lim	1 069

**Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 12.03.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 536
#2	Multiple Myeloma	4 895
#3	#1 OR #2	4 895
#4	'first line' OR '1 line' OR untreated OR ineligible OR naive OR 'newly diagnosed' OR 'not previously treated' OR 'not eligible'	106 750
#5	#3 AND #4	1 891
#6	MeSH descriptor: [lenalidomide] explode all trees	364
#7	lenalidomide	1 858
#8	revlimid	202
#9	revimid	1
#10	'IMiD3 cpd'	0
#11	'CC 5013'	73
#12	CC5013	1



- 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, natomiast ocenę jakości opracowań wtórnych – w rozdz. 4.1.4.

W aneksie 13.11 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 zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Analizę liczby zdarzeń przeprowadzono z wykorzystaniem bezwzględnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate difference*, IRD) oraz względnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate ratio*, IRR). Wartości te wyznaczono zgodnie z następującymi wzorami:

$$IRD = \frac{\text{l. zdarzeń}_{Int}}{\text{pacjentoczas}_{Int}} - \frac{\text{l. zdarzeń}_{Komp}}{\text{pacjentoczas}_{Komp}}$$
$$IRR = \frac{\text{l. zdarzeń}_{Int}}{\text{pacjentoczas}_{Int}} / \frac{\text{l. zdarzeń}_{Komp}}{\text{pacjentoczas}_{Komp}}$$

Dla obu powyższych miar wyznaczono 95% przedziały ufności (95% CI).

W przypadku metaanaliz wyników domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect model*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2013. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.<sup>12</sup>

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem z wybranym komparatorem, w celu porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera<sup>13</sup> (patrz aneks 13.8).

Porównanie pośrednie metodą Buchera jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, jest dopuszczone przez ustawę refundacyjną, która nie ogranicza porównań do badań *head-to-head* oraz jest zgodne z praktyką prowadzenia analiz w przypadku braku innych możliwości porównania technologii.



## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania lenalidomidu, w porównaniu ze schematami MPT, VMP lub VTD w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury<sup>4</sup> 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 12 marca 2020 r. (patrz rozdz. 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 24 publikacje, spośród których 15 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz Spis badań wykluczonych z przeglądu).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo 2 publikacje, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM<sup>14</sup>/PRISMA<sup>15</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono w rozdz. 4.1.4.

Ostatecznie do analizy włączono 8 przeglądów systematycznych oraz 3 opracowania oceniające raporty HTA.

#### 4.1.1 Weisel 2016

Celem opracowania wtórnego **Weisel 2016**<sup>16</sup> była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia 28 maja 2015 r., który objął następujące bazy danych: Medline, Embase oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. W publikacji przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań, uwzględniającą takie słowa kluczowe jak „lenalidomide”, „thalidomide” oraz „bortezomib”. Dodatkowo poszukiwano abstraktów konferencyjnych z okresu styczeń 2013-czerwiec 2015.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym

---

<sup>4</sup> Co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych.

uprzednio szpiczakiem plazmocytowym w wieku  $\geq 65$  lat lub niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Wykluczono badania przeprowadzone w populacji mniejszej niż 10 osób. Poszukiwano badań, w których ocenianą interwencją były: lenalidomid, talidomid, bortezomib, bendamustyna lub interferon, w monoterapii lub jako część terapii skojarzonej, oraz schemat MP (melfalan, prednizon). Komparatorem w badaniach mogło być placebo, którakolwiek z terapii wymienionych jako interwencja lub inny aktywny lek w monoterapii lub terapii skojarzonej. Poszukiwano badań, w których oceniano następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych). Do przeglądu włączono zarówno badania dostępne w formie pełnotekstowej, jak i abstrakty konferencyjne.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

Do analizy włączono łącznie 17 badań. 5 badań zostało włączonych do analizy podstawowej: FIRST (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem [Rd] vs talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem [MPT]), IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011 (MPT vs melfalan w skojarzeniu z prednizonem [MP]) oraz VISTA (bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem [VMP] vs MP).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Weisel 2016.

**Tab. 8. Wyniki analizy podstawowej metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Weisel 2016.**

	HR [95%CI]	p
<b>Przeżycie całkowite</b>		
Rd vs MP	0,46 [0,34; 0,60]	<0,05
Rd vs MPT	0,75 [0,62; 0,90]	<0,05
Rd vs VMP	0,66 [0,46; 0,93]	<0,05
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby</b>		
Rd vs MP	0,39 [0,31; 0,50]	<0,05
Rd vs MPT	0,69 [0,59; 0,80]	<0,05
Rd vs VMP	0,70 [0,49; 0,99]	0,05

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VMP - bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

**Wyniki analizy wykazały przewagę lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w pierwszej linii (VMP, MPT, MP).**

#### 4.1.2 pCODR 2015

Celem opracowania pCODR 2015<sup>17</sup> była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu stosowanego w terapii skojarzonej w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął następujące bazy danych: Medline, Embase (z datą odcięcia 19 maja 2015 r.) oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (z datą odcięcia kwiecień 2015 r.). W publikacji przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań, uwzględniającą takie słowo kluczowe jak „lenalidomide”. Dodatkowo poszukiwano abstraktów konferencyjnych.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Jako komparatory wybrano: schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid), schemat VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), schemat CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) oraz cyklofosfamid, bortezomib, prednizon. Poszukiwano badań, w których oceniano przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, czas do progresji choroby, czas trwania odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo leczenia.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

Do analizy włączono 3 badania, w tym badanie FIRST oraz 2 badania oceniające stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MM-015 i E1A06).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki badania FIRST dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnione w opracowaniu pCODR 2015.

**Tab. 9. Skuteczność w badaniu FIRST.**

	Rd do progresji choroby (N=535)	MPT (N=547)
<b>Przeżycie całkowite</b>		
Po 37 mies., %	70	62
Po 45,5 mies., %	69	51

	Rd do progresji choroby (N=535)	MFT (N=547)
HR [95%CI], p		<u>Analiza po 37 mies.:</u> 0,78 [0,64; 0,96], p=0,02 <u>Analiza po 45,5 mies.:</u> 0,75 [0,62; 0,90], p<0,05
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby</b>		
Mediana, miesiące	25,5	21,2
HR [95%CI], p	0,72 [0,61; 0,85], p<0,001	
<b>Czas do progresji choroby</b>		
Mediana, miesiące	32,5	23,9
HR, p	0,68, p<0,001	
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie</b>		
Mediana, miesiące	35,0	22,3
HR, p	0,63, p<0,001	
<b>Odpowiedź na leczenie</b>		
Ogólna odpowiedź na leczenie, n (%)	402 (75)	341 (62)
p	P<0,001	
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	81 (15)	51 (9)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	152 (28)	103 (19)
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	169 (32)	187 (34)
Stabilizacja choroby, n (%)	101 (19)	145 (27)
Progresja choroby, n (%)	7 (1)	19 (3)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie, n (%)	25 (5)	42 (8)

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

**Tab. 10. Bezpieczeństwo w badaniu FIRST.**

	Rd do progresji choroby (N=532)	MPT (N=541)
Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, n (%)*	453 (85)	480 (89)
<b>Hematologiczne zdarzenia niepożądane, n (%)</b>		
Neutropenia	148 (28)	243 (45)
Anemia	97 (18)	102 (19)
Trombocytopenia	44 (8)	60 (11)
Limfopenia	30 (6)	37 (7)
Leukopenia	24 (5)	53 (10)
Gorączka neutropeniczna	Bd (1)	Bd (3)
<b>Niehematologiczne zdarzenia niepożądane, n (%)</b>		
Infekcje	154 (29)	93 (17)
Zaburzenia serca	63 (12)	46 (9)
Zapalenie płuc	43 (8)	31 (6)
Zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub obie	42 (8)	29 (5)
Osłabienie	41 (8)	32 (6)
Zmęczenie	39 (7)	31 (6)
Ból pleców	37 (7)	28 (5)
Hipokalemia	35 (7)	11 (2)
Hiperglikemia	28 (5)	9 (2)
Wysypka	33 (6)	28 (5)
Zaćma	31 (6)	3 (1)
Duszność	30 (6)	18 (3)
Zaparcia	12 (2)	29 (5)
Neuropatia czuciowa	6 (1)	51 (9)

	Rd do progresji choroby (N=532)	MPT (N=541)
Biegunka	21 (4)	8 (1)

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; \* występujące u co najmniej 5% chorych w którejkolwiek z grup.

**Tab. 11. Bezpieczeństwo w badaniu FIRST – drugie pierwotne nowotwory.**

	Rd do progresji choroby (N=532)	MPT (N=541)
Łącznie, n (%)	37 (7)	47 (9)
Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat [95%CI]	2,76 [2,00; 3,81]	3,68 [2,76; 4,89]
Inwazyjne, n (%)	17 (3)	27 (5)
Hematologiczne, n (%)	2 (<1)	12 (2)
Lite, n (%)	15 (3)	15 (3)
Nieinwazyjne, n (%)	22 (4)	21 (4)

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

W opracowaniu przedstawiono także wyniki metaanalizy sieciowej Weisel 2016 dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego (ostateczne wyniki pełnej publikacji patrz rozdz. 4.1.1).<sup>16</sup>

#### 4.1.3 AWMSG 2016

W opracowaniu **AWMSG 2016**<sup>18</sup> przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Walii. Celem opracowania była ocena stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej terapii oparto na badaniach MM-020 (FIRST) i MM-015. Z powodu braku odnalezienia badań bezpośrednio porównujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem ze schematem VMP, we wniosku złożonym przez Wnioskodawcę przedstawiono metaanalizę sieciową.

W badaniu FIRST chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych randomizowano do grup: lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem stosowanego do progresji choroby (N=535), lenalidomidu

w skojarzeniu z deksametazonem stosowanego przez 18 cykli (N=541) oraz MPT (N=547). Wyniki badania FIRST wykazały istotną statystycznie poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby związaną ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem. Obserwowano 31% redukcję ryzyka zgonu lub progresji choroby u chorych otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji choroby w porównaniu do chorych otrzymujących schemat MPT.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania FIRST po medianie okresu obserwacji 45,5 miesiąca.

**Tab. 12. Skuteczność w badaniu FIRST po medianie okresu obserwacji 45,5 miesiąca.**

	Rd do progresji choroby (N=535)	MPT (N=547)
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (analiza post-hoc)</b>		
Mediana PFS, miesiące	26,0	21,9
[95%CI]	[20,7; 29,7]	[19,8; 23,9]
<b>Porównanie przeżycia wolnego od progresji choroby, Rd vs MPT</b>		
HR [95%CI]	0,69 [0,59; 0,80]	-
p	<0,001	-
<b>Przeżycie całkowite</b>		
Mediana OS, miesiące	58,9	48,5
95%CI	[56,0; ne]	[44,2; 52,0]
<b>Porównanie przeżycia całkowitego, Rd vs MPT</b>		
HR [95%CI]	0,75 [0,62; 0,90]	-
p	0,002	-

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ne - nie osiągnięto (ang. *not evaluable*).

Jakość życia w badaniu FIRST oceniano przy pomocy kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (ang. *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire*), EORTC QLQ- MY20 (ang. *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire - myeloma-specific module*) i EQ-5D. Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem do progresji choroby związane było z istotną statystycznie poprawą oceny skutków ubocznych leczenia

w porównaniu do stosowania schematu MPT, przy braku istotnych różnic w zakresie pozostałych klinicznie istotnych domen dotyczących jakości życia.

Badanie MM-0015 dotyczyło oceny lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, a zatem nie zostało włączone do niniejszej analizy.

Przeprowadzona przez Wnioskodawcę metaanaliza sieciowa wykazała statystycznie istotnie niższe ryzyko zgonu związane ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze stosowaniem schematu MPT i schematu VMP. Wykazano także niższe ryzyko zgonu lub progresji choroby względem schematu VMP, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

W badaniu FIRST zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wstąpiły u 18,0% chorych w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem do progresji choroby oraz u 13,1% chorych w grupie MPT. Zaćmę raportowano częściej w grupie lenalidomidu i występowała ona ponad 2 razy częściej w grupie lenalidomidu stosowanego do progresji choroby niż w grupie lenalidomidu stosowanego przez 18 cykli. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 raportowano z mniejszą częstością u chorych leczonych lenalidomidem niż u chorych leczonych MPT (85% vs 89%). Stosowanie lenalidomidu związane było także z mniejszą częstością występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych, drugich pierwotnych nowotworów hematologicznych i neuropatii obwodowej w porównaniu do stosowania MPT. Infekcje stopnia 3-4 raportowano częściej w grupie lenalidomidu niż w grupie MPT (29% vs 17%).

**Uzyskane wyniki przyczyniły się do wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej przez AWMSG w 2016 roku.<sup>19</sup>**

#### 4.1.4 Blommestein 2019

Celem opracowania wtórnego **Blommestein 2019<sup>20</sup>** była metaanaliza sieciowa dotycząca skuteczności terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Autorzy analizy przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia do marca 2016 r., który objął następujące bazy danych: Embase, Medline, Medline-in-Process oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. W publikacji przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań, uwzględniającą takie słowa kluczowe jak m.in. „lenalidomide”, „thalidomide” oraz „bortezomib”. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Poszukiwano badań, w których ocenianą interwencją były m.in.: bortezomib, lenalidomid, talidomid, bendamustyna.

Do analizy włączono łącznie 24 badania (21 schematów leczenia), w tym m.in.:



- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 7 badań dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011, Beksac 2010);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA);
- 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT).

W badaniach przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) i przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS). Metaanalizę sieciową wykonano dla PFS.

Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej wykazano lepsze wyniki PFS dla każdej analizowanej terapii w porównaniu z deksametazonem (HR na poziomie 0,19-0,90). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oraz analizowanych komparatorów (VMP, VTD, MPT) w porównaniu z deksametazonem.

**Tab. 13. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Blommstein 2019.**

	HR [95%CI]	p
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie z deksametazonem</b>		
Rd vs D	0,44 [0,29; 0,65]	0,63
VMP vs D	0,39 [0,20; 0,75]	0,69
VTD vs D	0,36 [0,15; 0,85]	0,71
MPT/MPT-T vs D	0,47 [0,32; 0,67]	0,57
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie z deksametazonem po rozdzieleniu MPT i MPT-T</b>		
Rd vs D	0,44 [0,29; 0,67]	0,62
VMP vs D	0,39 [0,19; 0,78]	0,68
VTD vs D	0,36 [0,15; 0,89]	0,71
MPT vs D	0,46 [0,30; 0,71]	0,58
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie z MPT/MPT-T</b>		
Rd vs MPT/MPT-T	0,94 [0,67; 1,30]	0,63
VMP vs MPT/MPT-T	0,83 [0,46; 1,51]	0,69
VTD vs MPT/MPT-T	0,77 [0,35; 1,73]	0,71

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VMP - bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VTD - bortezomib w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem.

**W publikacji nie przedstawiono wniosków dla porównania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem z analizowanymi komparatorami.**

#### 4.1.5 Cao 2019

Celem opracowania wtórnego **Cao 2019**<sup>21</sup> było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej dotyczącej terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Autorzy analizy przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia do 26 kwietnia 2018 r., który objął następujące bazy danych: PubMed, Embase, oraz *the Cochrane Library*. Dodatkowo poszukiwano także badań dostępnych w ramach konferencji międzynarodowych (*American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology, European Hematology Association, European Society of Medical Oncology, and International Myeloma Working Group*) między styczniem 2015 a grudniem 2018. W publikacji przedstawiono wykorzystane słowa kluczowe: "newly diagnosed multiple myeloma," "transplant ineligible," "first diagnosed," "previously untreated," "unsuitable for transplantation," "elderly patients," oraz "not eligible for stem cell transplantation." Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, które zostały opublikowane w języku angielskim. Poszukiwano badań, w których oceniano HR dla przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) i przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS). W przypadku zidentyfikowania kilku publikacji/abstraktów dotyczących jednego badania klinicznego, do analizy włączono dane najnowsze lub najbardziej istotne.

Do analizy włączono łącznie 23 publikacje (18 schematów leczenia), w tym m.in.:

- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 7 badań dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011, Beksac 2010);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA).

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące analizowanych porównań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 14. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Cao 2019.**

	HR [95%CI]	p
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie z Rd</b>		
MPT vs Rd	1,33 [1,06; 1,64]	<0,05
VMP vs Rd	1,18 [0,80; 1,69]	ns
<b>Przeżycie całkowite - porównanie z Rd</b>		
MPT vs Rd	1,23 [1,02; 1,46]*	<0,05*
VMP vs Rd	1,19 [0,85; 1,61]	ns

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VMP - bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; \* zgodnie z wynikami liczbowymi, przedstawiony na wykresie zakres 95%CI obejmuje przedział [0,4; 3,6], co oznacza brak istotności statystycznej wyniku.

**W publikacji nie przedstawiono wniosków dla porównania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem z analizowanymi komparatorami.**

#### 4.1.6 Liu 2017

Celem opracowania wtórnego Liu 2017<sup>22</sup> było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej dotyczącej skuteczności terapii stosowanych w leczeniu chorych w podeszłym wieku, z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym.

Autorzy analizy przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia do 20 kwietnia 2016 r., który objął następujące bazy danych: PubMed, Embase, *the Cochrane Library*, *the Science Citation Index* oraz strony internetowe (m.in. <http://www.controlledtrials.com/> i <https://www.ClinicalTrials.gov/ct>). W publikacji przedstawiono wykorzystane słowa kluczowe: "multiple myeloma OR plasmacytoma", "newly diagnosed OR firstly diagnosed OR previously untreated", "older patients OR elderly patients OR transplant ineligible OR unsuitable for transplantation" oraz "initial treatment OR initial therapy". Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii stosowanych w leczeniu chorych w podeszłym wieku z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Poszukiwano badań, w których oceniano następujące punkty końcowe: całkowita/prawie całkowita odpowiedź na leczenie, ogólna odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) i przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).

Do analizy włączono łącznie 19 randomizowanych badań klinicznych (17 schematów leczenia), w tym m.in.:

- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 7 badań dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Beksac 2010, Waage 2010, Wijermans 2009, Palumbo 2006);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA);
- 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT).

W porównaniu do melfalanu w skojarzeniu z prednizonem (MP), większość innych schematów stosowanych w I linii wykazała lepsze wyniki dla całkowitej/prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie, ogólnej odpowiedzi na leczenie, PFS i OS.

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące analizowanych porównań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 15. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Liu 2017.**

	HR [95%CI]	p
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie z Rd</b>		
MPT vs Rd	1,39 [0,82; 2,35]	ns
<b>Przeżycie całkowite - porównanie z Rd</b>		
MPT vs Rd	1,28 [1,04; 1,56]	<0,05
VMP vs Rd	1,41 [0,95; 2,09]	ns
VTD vs Rd	1,75 [1,11; 2,79]	<0,05
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie - porównanie z Rd</b>		
MPT vs Rd	0,65 [0,55; 0,76]	<0,05
VMP vs Rd	0,72 [0,39; 1,34]	ns
VTD vs Rd	0,86 [0,45; 1,66]	ns
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie - porównanie z Rd</b>		
MPT vs Rd	0,83 [0,76; 0,90]	<0,05
VMP vs Rd	0,79 [0,61; 1,01]	ns
VTD vs Rd	0,84 [0,64; 1,09]	ns

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VMP - bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VTD - bortezomib w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem.

**Zgodnie z wnioskami autorów badania lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowany do progresji choroby został uznany za najlepszą spośród porównywanych terapii pod względem ogólnej odpowiedzi na leczenie**

**i OS w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym.**

#### 4.1.7 NICE 2019

W opracowaniu NICE 2019<sup>23</sup> przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w porównaniu do stosowania schematów VMP i MPT.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej terapii oparto na badaniu MM-020 (FIRST) porównującym bezpośrednio lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i schemat MPT. W celu porównania ze schematem VMP przeprowadzono metaanalizę sieciową na podstawie badań Rd vs MPT (FIRST), MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01) oraz VMP vs MP (VISTA).

W poniższej tabeli przedstawiono główne wyniki badania FIRST uwzględnione w opracowaniu NICE 2019.

**Tab. 16. Podsumowanie głównych wyników badania FIRST (populacja ITT).**

	Rd do progresji choroby (N=535)	MPT (N=547)	Analiza
<b>Liczba chorych</b>			
Liczba chorych randomizowanych	535	547	
Liczba chorych, u których oceniano skuteczność	535	547	
Przerwanie badania, n (%)	463(86,5)	523 (95,6)	
Przerwanie badania z powodu progresji choroby, n (%)	271 (50,7)	337 (61,6)	
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b>			
Mediana PFS, mies. (mediana okresu obserwacji 37 mies.)	25,5	21,2	HR 0,72, 95% CI 0,61-0,85, p = 0,00006
Mediana PFS, mies. (mediana okresu obserwacji 37 mies., cenzorowanie EMA)	27,3	23,4	HR 0,79, 95% CI 0,68-0,92, p = 0,00210
Mediana PFS, mies. (mediana okresu obserwacji 67 mies., cenzorowanie FDA)	26,0	21,9	HR 0,69, 95% CI 0,59-0,79,

	Rd do progresji choroby (N=535)	MPT (N=547)	Analiza
			p < 0,00001
Mediana PFS, mies. (mediana okresu obserwacji 67 mies. cenzorowanie EMA)	26,5	23,0	HR 0,74, 95% CI 0,65-0,85, p = 0,00001
<b>Wybrane drugorzędowe punkty końcowe</b>			
Mediana OS, mies. (mediana okresu obserwacji 67 mies.)	59,1	49,1	HR 0,78, 95% CI 0,62-0,92, p = 0,0023
Mediana PFS po II linii leczenia, mies. (mediana okresu obserwacji 67 mies.)	42,9	35,0	HR 0,74, 95% CI 0,64-0,85, p = 0,00003
Ogólna odpowiedź na leczenie, % (mediana okresu obserwacji 67 mies.)	80,7	67,5	OR 2,02, (95% CI 1,53-2,68), p < 0,00001
Mediana czasu do progresji, mies. (mediana okresu obserwacji 67 mies.)	31,3	24,4	HR 0,64, 95% CI 0,54-0,75, p < 0,00001
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych z przynajmniej częściową odpowiedzią, mies. (mediana okresu obserwacji 67 mies.)	31,5	22,1	HR 0,61, 95% CI 0,51-0,72, p < 0,00001
Mediana czasu do II linii leczenia, mies. (mediana okresu obserwacji 67 mies.)	36,7	26,7	HR 0,63, 95% CI 0,54-0,73, p < 0,00001

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano, że stosowanie Rd związane jest z mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu w porównaniu z MPT (HR=0,78 [95%CrI: 0,67; 0,91]) i VMP (HR=0,70 [95%CrI: 0,50; 0,98]). Obserwowano również mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w porównaniu z MPT (HR=0,74 [95%CrI: 0,65; 0,85]) i VMP (HR=0,74 [95%CrI: 0,52; 1,05]).

**Tab. 17. Wyniki metaanalizy sieciowej opisanej w analizie NICE 2019.**

	HR [95%CrI]	p
<b>Przeżycie całkowite</b>		
Rd vs MPT	0,78 [0,67; 0,91]	<0,05
Rd vs VMP	0,70 [0,50; 0,98]	<0,05
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby</b>		

	HR [95%CrI]	p
Rd vs MPT	0,74 [0,65; 0,85]	<0,05
Rd vs VMP	0,74 [0,52; 1,05]	ns

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VMP - bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników badania FIRST wykazała, że większa skuteczność schematu Rd w porównaniu z MPT nie jest związana z większą toksycznością. Nie przedstawiono wyników metaanalizy sieciowej dotyczącej bezpieczeństwa Lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z VMP.

#### 4.1.8 Gil-Sierra 2020

Celem opracowania wtórnego **Gil-Sierra 2020**<sup>24</sup> było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej dotyczącej terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Autorzy analizy przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia do 9 listopada 2018 r., który objął następujące bazy danych: MEDLINE i Embase, i dotyczył następujących leków: lenalidomid, talidomid, bortezomib i daratumumab. Strategia wyszukiwania w poszczególnych bazach została przedstawiona w publikacji.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych fazy II-III oceniających skuteczność lenalidomidu, talidomidu, bortezomibu i daratumumabu (lub dowolnego leczenia skojarzonego zawierającego te substancje czynne) pod kątem przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS), w populacji chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Wykluczono badania, w których nie podano parametru HR dla przeżycia wolnego od progresji choroby oraz opublikowane w języku innym niż angielski lub hiszpański.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

Do analizy włączono łącznie 10 badań randomizowanych, w tym m.in.:

- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 1 badanie dla MPT vs MP (Palumbo 2006 - wykluczone z niniejszego przeglądu z uwagi na dawkowanie niezgodne z ChPL [ $>12$  6-tygodniowych cykli]);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA).

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące analizowanych porównań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 18. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Gil-Sierra 2020 – analiza podstawowa.**

	HR [95%CI]	p
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby</b>		
Rd vs MPT	0,719 [0,612; 0,849]	<0,05
Rd vs VMP	1,091 [0,638; 1,887]	ns

Rd – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT – talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VMP – bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

**Wyniki analizy wskazują, że stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem związane jest z istotną statycznie poprawą PFS w porównaniu do stosowania schematu MPT.**

#### 4.1.9 Piechotta 2019

Celem opracowania wtórnego **Piechotta 2019**<sup>25</sup> było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wielolekowych schematów leczenia zawierających bortezomib, lenalidomid i talidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Autorzy analizy przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia do 14 lutego 2019 r., który objął następujące bazy danych: CENTRAL i MEDLINE, doniesienia konferencyjne oraz rejestry badań. Strategia wyszukiwania w poszczególnych bazach została przedstawiona w publikacji.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych opublikowanych pełnotekstowo lub w postaci abstraktów konferencyjnych oceniających skuteczność leczenia skojarzonego zawierającego wybrane leki immunomodulujące i/lub inhibitory proteasomu (bortezomib, lenalidomid, talidomid) w skojarzeniu z glukokortykosteroidem (deksametazon lub prednizon) lub glukokortykosteroidem i lekiem alkilującym (cyklofosfamid lub melfalan) w co najmniej jednym ramieniu badania, w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Poszukiwano badań, w których oceniano przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS), zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (ze szczególnym uwzględnieniem polineuropatii, neutropenii, anaemii, trombocytopenii, choroby zakrzepowo-zatorowej i infekcji), poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub jakość życia.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

Do analizy włączono łącznie 148 publikacji (25 badań randomizowanych), w tym m.in.:



- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 7 badań dla MPT vs MP (IFM 99-06, IFM-01/01, Sacchi 2011, Beksac 2010, Palumbo 2006, Waage 2010, Wijermans 2010);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA);
- 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT).

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące analizowanych porównań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 19. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu w tórnym Piechołta 2019.**

	HR [95%CI]	p
<b>Przeżycie całkowite, HR [95%CI]</b>		
Rd vs MPT	0,92 [0,64; 1,32]	ns
Rd vs VMP	1,00 [0,55; 1,79]	ns
VTD vs VMP	1,09 [0,78; 1,54]	ns
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby, HR [95%CI]</b>		
Rd vs MPT	0,77 [0,57; 1,04]	ns
Rd vs VMP	0,86 [0,48; 1,54]	ns
VTD vs VMP	0,96 [0,72; 1,28]	ns
<b>Polineuropatia, RR [95%CI]</b>		
Rd vs MPT	0,16 [0,07; 0,37]	<0,05
Rd vs VMP	0,01 [0,00; 0,16]	<0,05
VMP vs VTD	0,72 [0,48; 1,08]	ns
<b>Neutropenia, RR [95%CI]</b>		
Rd vs MPT	0,60 [0,40; 0,91]	<0,05
VMP vs Rd	0,91 [0,46; 1,81]	ns
VTD vs VMP	0,13 [0,05; 0,37]	<0,05
<b>Anemia, RR [95%CI]</b>		
Rd vs MPT	0,87 [0,44; 1,70]	ns
VMP vs Rd	0,96 [0,31; 3,01]	ns

	HR [95%CI]	p
VTD vs VMP	0,86 [0,38; 1,93]	ns
<b>Trombocytopenia, RR [95%CI]</b>		
Rd vs MPT	0,82 [0,59; 1,15]	ns
Rd vs VMP	0,95 [0,56; 1,64]	ns
VTD vs VMP	0,26 [0,11; 0,61]	<0,05
<b>Infekcje, RR [95%CI]</b>		
MPT vs Rd	1,63 [0,97; 2,74]	ns
VTD vs VMP	0,89 [0,55; 1,45]	ns
<b>Poważne ZN, RR [95%CI]</b>		
MPT vs Rd	0,70 [0,64; 0,78]	<0,05
VMP vs VTD	0,87 [0,72; 1,07]	ns
<b>ZN powodujące przerwanie leczenia, RR [95%CI]</b>		
Rd vs MPT	0,92 [0,58; 1,45]	ns
VMP vs Rd	0,28 [0,13; 0,63]	<0,05
VMP vs VTD	0,97 [0,74; 1,27]	ns

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VMP - bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

W publikacji nie przedstawiono wniosków dla porównania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem z analizowanymi komparatorami.

#### 4.1.10 Ramasamy 2019

Celem opracowania wtórnego **Ramasamy 2019**<sup>26</sup> było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej dotyczącej terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Autorzy analizy przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia do 2 lipca 2019 r., który objął następujące bazy danych: Embase, MEDLINE oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Dodatkowo poszukiwano także badań dostępnych w ramach konferencji międzynarodowych (*ESMO, American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology, European Hematology Association, International*

*Myeloma Workshop, the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*). Strategia wyszukiwania została przedstawiona szczegółowo w aneksie.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, które zostały opublikowane w języku angielskim. Analizowane interwencje stanowiły: lenalidomid, talidomid, bortezomib (jako monoterapia lub w leczeniu skojarzonym), starsze schematy oparte na melfalanie i prednizonie oraz nowsze schematy, takie jak daratumumab+lenalidomid+deksametazon, lenalidomid+bortezomib+deksametazon, bortezomib+melfalan+prednizon+daratumumab oraz karfilzomib+melfalan+prednizon. Poszukiwano badań, w których oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) i odpowiedź na leczenie.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

Do analizy włączono łącznie 44 publikacje (26 badań randomizowanych), w tym m.in.:

- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 3 badania dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA).

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące analizowanych porównań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 20. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu w tórnym Ramasamy 2019.**

	HR [95%CI]	p
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie z Rd</b>		
MPT vs Rd	1,45 [1,25; 1,67]	<0,05
VMP vs Rd	1,45 [1,01; 2,01]	<0,05
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby</b>		
Rd vs MPT	0,69 [0,60; 0,90]	<0,05
Rd vs VMP	0,71 [0,50; 0,99]	<0,05
<b>Przeżycie całkowite - porównanie z Rd</b>		
MPT vs Rd	1,29 [1,10; 1,51]	<0,05
VMP vs Rd	1,50 [1,06; 2,06]	<0,05

	HR [95%CI]	p
<b>Przeżycie całkowite</b>		
Rd vs MPT	0,78 [0,66; 0,91]	<0,05
Rd vs VMP	0,69 [0,49; 0,95]	<0,05

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VMP - bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

**Wyniki analizy wskazują, że stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem związane jest z istotną statycznie poprawą OS i PFS w porównaniu do stosowania schematów MPT i VMP.**

#### 4.1.11 Sekine 2019

Celem opracowania wtórnego **Sekine 2019**<sup>27</sup> była metaanaliza sieciowa dotycząca skuteczności terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Autorzy analizy przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia do 1 maja 2018 r., który objął następujące bazy danych: MEDLINE, Embase, LILACS, SciELO i Cochrane CENTRAL oraz doniesienia z głównych międzynarodowych spotkań w dziedzinie hematologii i onkologii. W publikacji przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań, uwzględniającą takie słowa kluczowe jak m.in. „lenalidomide”, „bortezomib” oraz „dexamethasone”. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych fazy 2 lub 3 oceniających skuteczność terapii stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Wykluczono badania, w których nie podano wartości HR dla przeżycia całkowitego lub przeżycia wolnego od progresji choroby.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

Do analizy włączono łącznie 29 badań, w tym m.in.:

- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 3 badania dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA);
- 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oraz analizowanych komparatorów (VMP, VTD, MPT).

Tab. 21. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu w tórnym Sekine 2019.

	HR [95%CI]/RR [95%CI]	p
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby</b>		
Rd vs VMP	0,75 [0,57; 0,98]	<0,05
Rd vs MPT	0,69 [0,60; 0,81]	<0,05
Rd vs VTD	0,85 [0,56; 1,28]	ns
<b>Przeżycie całkowite</b>		
Rd vs VMP	0,79 [0,58; 1,1]	ns
Rd vs MPT	0,75 [0,62; 0,9]	<0,05
Rd vs VTD	0,73 [0,46; 1,2]	ns
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie</b>		
Rd vs VMP	0,83 [0,71; 1,04]	ns
Rd vs MPT	1,19 [1,11; 1,28]	<0,05
Rd vs VTD	0,83 [0,62; 1,05]	ns
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa)</b>		
Rd vs VMP	0,56 [0,27; 1,11]	ns
Rd vs MPT	1,69 [1,29; 2,23]	<0,05
Rd vs VTD	0,68 [0,17; 2,9]	ns
<b>Hematologiczne zdarzenia niepożądane</b>		
Rd vs VMP	0,93 [0,68; 1,26]	ns
Rd vs MPT	0,63 [0,54; 0,74]	<0,05
Rd vs VTD	4,18 [1,94; 10,06]	<0,05
<b>Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane</b>		
Rd vs VMP	-	-
Rd vs MPT	1,40 [0,98; 2]	ns
Rd vs VTD	-	-
<b>Zaburzenia przewodu pokarmowego</b>		
Rd vs VMP	-	-
Rd vs MPT	-	-
Rd vs VTD	-	-
<b>Infekcje</b>		
Rd vs VMP	1,28 [0,69; 2,35]	ns
Rd vs MPT	1,76 [1,41; 2,2]	<0,05
Rd vs VTD	1,52 [0,56; 4,19]	ns

	HR [95%CI]/RR [95%CI]	p
<b>Neurologiczne zdarzenia niepożądane</b>		
Rd vs VMP	0,0031 [0,0005; 0,01]	<0,05
Rd vs MPT	0,11 [0,043; 0,24]	<0,05
Rd vs VTD	0,0023 [0,0003; 0,01]	<0,05
<b>Zakrzepowe zdarzenia niepożądane</b>		
Rd vs VMP	3,84 [0,58; 24,3]	ns
Rd vs MPT	1,44 [0,96; 2,22]	ns
Rd vs VTD	0,90 [0,10; 8,33]	ns

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VMP - bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VTD - bortezomib w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem.

W publikacji nie przedstawiono wniosków dla porównania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem z analizowanymi komparatorami.

#### 4.1.12 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Prace oceniano między innymi pod względem:

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

Trzy spośród odnalezionych opracowań dotyczyły oceny analiz HTA złożonych przez podmiot odpowiedzialny i przedstawione w nich informacje dotyczące analiz były niepełne. W pozostałych opracowaniach niska ocena jakości wynika w szczególności z braku przedstawienia listy badań wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia, braku uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu oraz braku przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówienia jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 22. Ocena jakości badań w tórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań w tórnych	Weisel 2016	pCODR 2015	AWMSG 2016	Blomme stein 2019	Cao 2019	Liu 2017	NICE 2019	Gil-Sierra 2020	Piecho tta 2020	Ramasa my 2019	Sekine 2019
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	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	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Brak informacji	Nie	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Częściowo tak	Tak	Brak informacji	Tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Tak	Brak informacji	Brak informacji	Brak informacji	Tak	Brak informacji	Tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań w tórnych	Weisel 2016	pCODR 2015	AWMSG 2016	Blomme stein 2019	Cao 2019	Liu 2017	NICE 2019	Gil-Sierra 2020	Piecho t t a 2020	Ramasa my 2019	Sekine 2019
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak	Tak	Brak informac ji	Brak informac ji	Brak informac ji	Tak	Brak informac ji	Brak informac ji	Tak	Brak informac ji	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Brak informac ji	Nie	Tak	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Częściow o tak	Częściow o tak	Tak	Tak	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosow ali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Częściow o tak	Częściow o tak	Brak informac ji	Tak	Nie	Nie	Brak informac ji	Nie	Tak	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansow ania badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Brak informac ji	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosow ali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Tak	Brak informac ji	Brak informac ji	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak



Ocena jakości badań wtórnych	Weisel 2016	pCODR 2015	AWMSG 2016	Blomme stein 2019	Cao 2019	Liu 2017	NICE 2019	Gil-Sierra 2020	Piecho t t a 2020	Ramasa my 2019	Sekine 2019
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie	Brak informacji	Brak informacji	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Nie	Brak informacji	Brak informacji	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Nie	Brak informacji	Tak	Tak	Nie	Brak informacji	Tak	Tak	Tak	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu	Nie	Brak informacji	Brak informacji	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie

Ocena jakości badań w tórnych	Weisel 2016	pCODR 2015	AWMSG 2016	Blomme stein 2019	Cao 2019	Liu 2017	NICE 2019	Gil-Sierra 2020	Piecho tta 2020	Ramasa my 2019	Sekine 2019
publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?											
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Brak informacji	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<b>Ogólna ocena</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Wysoka</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem z wybranym komparatorem (schemat MPT, schemat VMP i schemat VTD) poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 66 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM<sup>14</sup>/PRISMA<sup>15</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono na poniższym rysunku.

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu MPT (badanie FIRST, 7 publikacji + 4 abstrakty).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP i VTD. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem jako komparator pośredni. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących schematy MPT i VMP ani MPT i VTD.

W toku przeszukiwań baz danych dotyczącego porównania pośredniego 1 587 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 36 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy.

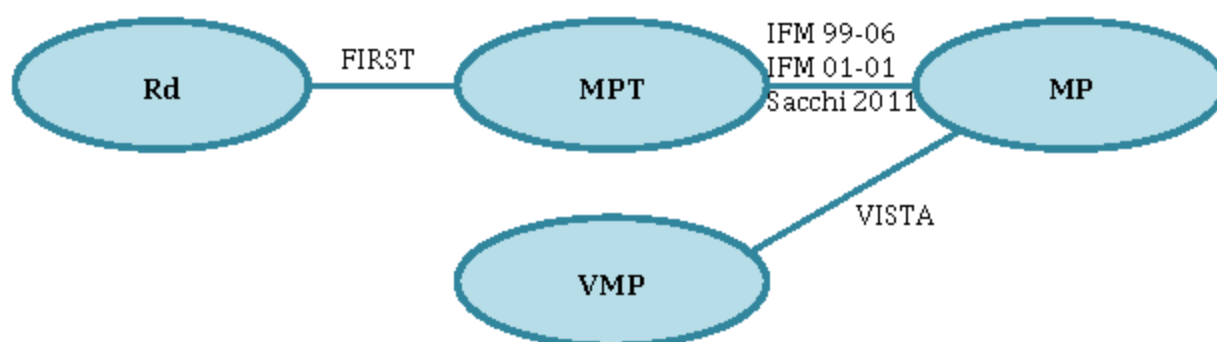
Spośród tych prac do analizy włączono dodatkowo 29 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 5 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 13.4).

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównań pośrednich, zakwalifikowano 6 badań (23 publikacje i 17 abstraktów konferencyjnych), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie Rd z MPT (FIRST);
- 3 badania porównujące stosowanie MPT z MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011);
- 1 badanie porównujące stosowanie VMP z MP (VISTA);
- 1 badanie porównujące stosowanie VTD vs VMP (UPFRONT).

Porównanie pośrednie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i schematu VMP było możliwe zgodnie z poniższym schematem. Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP.

**Ryc. 5. Schemat porównania pośredniego Rd z VMP.**



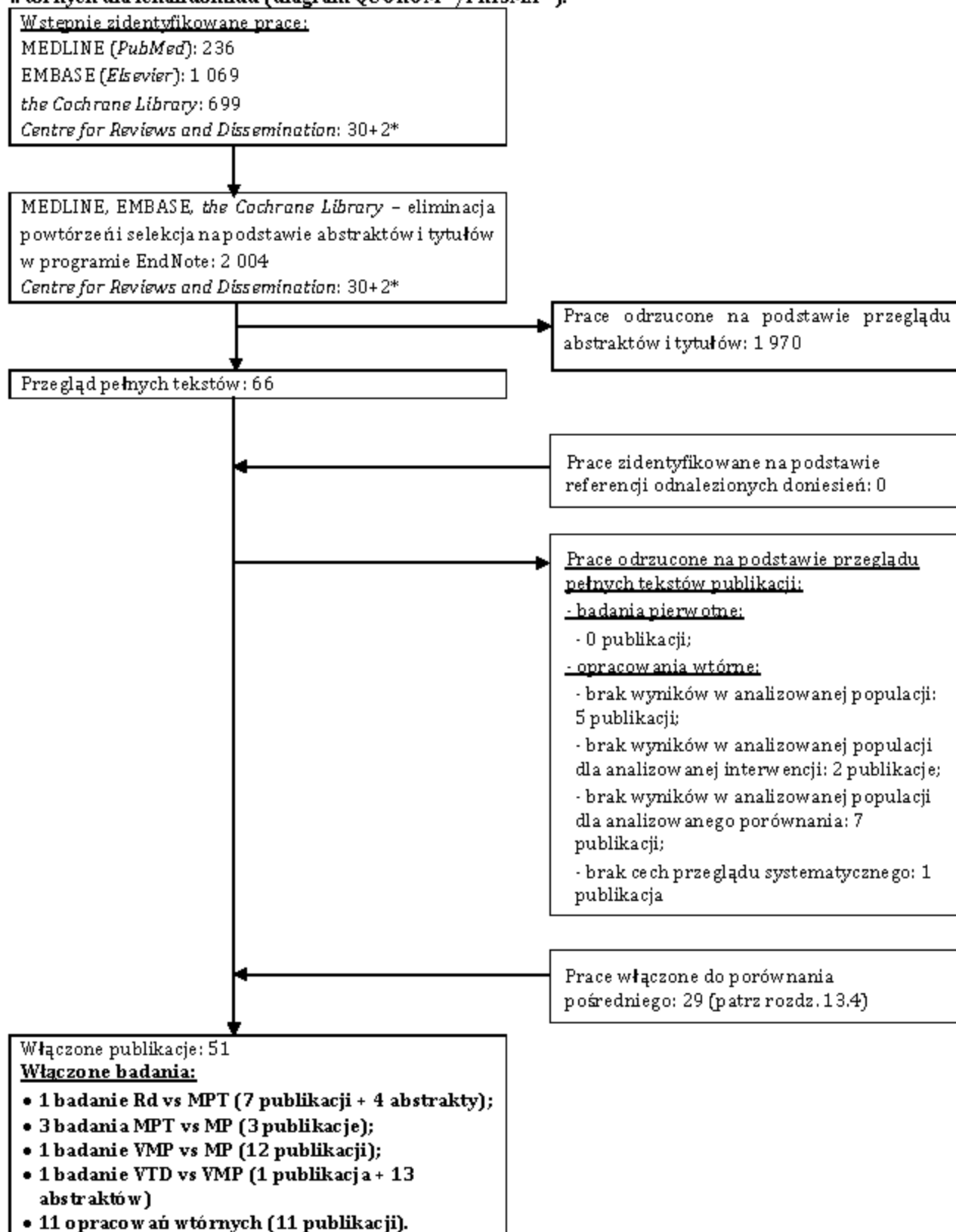
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem przedstawiono w rozdz. 6.3 oraz w aneksie 13.2.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.9.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.10.

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla lenalidomidu (diagram QUOROM<sup>14</sup>/PRISMA<sup>15</sup>).



\* dodatkowe publikacje odnalezione na stronach internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych.

#### 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu MPT (badanie FIRST<sup>28</sup>).

W analizie uwzględniono ramię, w którym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowano do progresji choroby, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem VMP możliwe było poprzez badania MPT vs MP (IFM 99-06,<sup>29</sup> IFM 01-01,<sup>30</sup> Sacchi 2011<sup>31</sup>) oraz VMP vs MP (VISTA<sup>32</sup>). Porównanie pośrednie ze schematem VTD jest możliwe poprzez badania MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011), VMP vs MP (VISTA) oraz VTD vs VMP (UPFRONT<sup>33</sup>).

Włączone do analizy badania były międzynarodowymi (z wyjątkiem badania UPFRONT), wielośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją. Badania FIRST, Sacchi 2011, VISTA i UPFRONT zostały przeprowadzone bez zaślepienia. W badaniach IFM 99-06 i IFM 01-01 nie podano informacji o zaślepieniu.

Mediana okresu obserwacji w badaniu FIRST wynosiła 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014<sup>28</sup>), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016<sup>34</sup>) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018<sup>35</sup>). Mediany okresów obserwacji w pozostałych włączonych do analizy badaniach wynosiły:

- IFM 99-06: 36,8 miesiąca oraz 51,5 miesiąca;
- IFM 01-01: 47,5 miesiąca;
- Sacchi 2011: 30 miesięcy;
- VISTA: 16,3 miesiąca (publikacja Miguel 2008<sup>32</sup>), 36,7 miesiąca (publikacja Mateos 2010<sup>36</sup>), 60,1 miesiąca (publikacja Miguel 2013<sup>37</sup>);
- UPFRONT: 42,7 miesiąca.

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach.

Populację w badaniach stanowili dorośli chorzy z nowozdiagnozowanym/uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Do badań włączono od 135 do 1623 chorych.

Stosowane w badaniach schematy leczenia MP różnią się pod względem długości cyklu (badanie Sacchi 2011: cykle 28-dniowe; pozostałe badania: cykle 42-dniowe) oraz dawkowania (melfalan: 0,20-0,25 mg/kg oraz 9 mg/m<sup>2</sup>; prednizon: 2 mg/kg oraz 60

mg/m<sup>2</sup>). Podobnie stosowane w badaniach schematy MPT (talidomid w dawce 100-400 mg/d dodany do stosowanych schematów MP) i schematy VMP (badanie VISTA: melfalan w dawce 9 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4, bortezomib w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9; badanie UPFRONT: do 24 tygodnia (8 cykli po 21 dni): bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, melfalan 9 mg/m<sup>2</sup> i prednizon 60 mg/m<sup>2</sup> między 1 a 4 dniem (w każdym cyklu), po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni): bortezomib 1,6 mg/m<sup>2</sup>, w dniu 1, 8, 15 i 22). Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w 3 badaniach objęła wszystkich randomizowanych pacjentów. W pozostałych badaniach populację ITT zdefiniowano jako chorych, którzy otrzymali leczenie. Bezpieczeństwo we wszystkich badaniach oceniono u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

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

**Tab. 23. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania.**

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
<b>Rd vs MPT</b>							
<b>FIRST</b>	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte)	Równoległe	246 ośrodków w 18 krajach Europy, Ameryki Północnej i regionu Azji i Pacyfiku	1623	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacja Benboubker 2014 - mediana 37 mies.</li> <li>• publikacja Hulin 2016 - mediana 45,5 mies.</li> <li>• publikacja Facon 2018 - mediana 67 mies.</li> </ul>	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rd do progresji choroby,* N=535</li> <li>• Rd 72 tyg. (18 cykli),* N=541</li> <li>• MPT 72 tyg. (12 cykli),** N=547</li> </ul>
<b>MPT vs MP</b>							
<b>IFM 99-06</b>	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (brak danych o zaślepieniu)	Równoległe	73 ośrodki we Francji, Belgii i Szwajcarii	447	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana 36,8 mies.</li> <li>• mediana 51,5 mies.</li> </ul>	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPT 72 tyg. (12 cykli),# N=125</li> <li>• MP 72 tyg. (12 cykli),## N=196</li> <li>• MEL100, N=126</li> </ul>
<b>IFM 01-01</b>	Międzynarodowe,	Równoległe	44 ośrodki we	232	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana 47,5</li> </ul>	Chorzy z nieleczonym	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPT 72 tyg. (12</li> </ul>



Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (brak danych o zaślepieniu)		Francji i Belgii		mies.	uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, w wieku $\geq 75$ lat	cykli), † N=115 • MP 72 tyg. (12 cykli), †† N=117
<b>Sacchi 2011</b>	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte)	Równoległe	Bd	135	• mediana 30 mies.	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	• MPT 24-48 tyg. (6-12 cykli), † N=70 • MP 24-48 tyg. (6-12 cykli), †† N=65
<b>VMP vs MP</b>							
<b>VISTA</b>	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte)	Równoległe	151 ośrodków w 22 krajach w Europie, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej i Azji	682	• publikacja Miguel 2008 - mediana 16,3 mies. • publikacja Mateos 2010 - mediana 36,7 mies. • publikacja Miguel 2013 - mediana 60,1	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	• VMP 54 tyg. (9 cykli), ^ N=344 • MP 54 tyg. (9 cykli), ^^ N=338

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
					mies.		
<b>VTD vs VMP</b>							
<b>UPFRONT</b>	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte)	Równoległe	159 ośrodków w USA	502	• mediana 42,7 mies.	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VMP 24 tyg. (8 cykli), \$ N=167</li> <li>• VTD 24 tyg. (8 cykli), \$\$ N=167</li> <li>• VD 24 tyg. (8 cykli), \$\$\$ N=168</li> </ul>

Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; MEL100 - przeszczep + melfalan 100 mg/m<sup>2</sup> (ramię nieuwzględnione w analizie); VMP - bortezomib, melfalan, prednizon;

\* lenalidomid w dawce 25 mg/d w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1, 8, 15, 22;

\*\* melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4, talidomid w dawce 200 mg/d;

# melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4, talidomid w dawce 400 mg/d;

## melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4;

† melfalan w dawce 0,2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4, talidomid w dawce 100 mg/d;

†† melfalan w dawce 0,2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4, placebo;

‡ melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4, talidomid w dawce 100 mg/d;

‡‡ melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4, placebo;

^ melfalan w dawce 9 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4, bortezomib w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9;

^^ melfalan w dawce 9 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4;

\$ bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, melfalane 9 mg/m<sup>2</sup> i prednizon 60 mg/m<sup>2</sup> między 1 a 4 dniem (w każdym cyklu); po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni); bortezomib 1,6 mg/m<sup>2</sup>, w dniu 1, 8, 15 i 22;

\$\$ bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 [cykle 1 to 4], a potem 1, 2, 4 i 5 [cykle 5 to 8], talidomid 100 mg między 1 a 21 dniem (w każdym cyklu); po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni): bortezomib 1,6 mg/m<sup>2</sup>, w dniu 1, 8, 15 i 22;

\$\$\$ bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 [cykle 1 to 4], a potem 1, 2, 4 i 5 [cykle 5 to 8]; po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni): bortezomib 1,6 mg/m<sup>2</sup>, w dniu 1, 8, 15 i 22.

**Tab. 24. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – cd.**

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>Rd vs MPT</b>						
<b>FIRST</b>	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Intergroupe, Francophone du Myélome</i> i Celgene.	Tak*	Superiority	Tak
<b>MPT vs MP</b>						
<b>IFM 99-06</b>	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Centre Hospitalier et Universitaire de Lille</i>	Tak*	Bd	Nie
<b>IFM 01-01</b>	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Centre Hospitalier Universitaire de Nancy</i>	Tak**	Bd	Tak
<b>Sacchi 2011</b>	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Associazione Angela Serra per la Ricerca sul Cancro</i>	Tak**	Bd	Nie
<b>VMP vs MP</b>						
<b>VISTA</b>	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Johnson &amp; Johnson Pharmaceutical Research i Development and Millennium Pharmaceuticals</i>	Tak*	Bd	Tak

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>VTD vs VMP</b>						
<b>UPFRONT</b>	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Takeda Pharmaceuticals, Millennium Pharmaceuticals, Celgene, Onyx Pharmaceuticals</i>	Tak***	Bd	Tak

\* analiza skuteczności objęła wszystkich randomizowanych pacjentów, natomiast analiza bezpieczeństwa – pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (lenalidomidu, deksametazonu, melfalanu, prednizonu lub talidomidu); \*\* analiza u chorych, którzy otrzymali leczenie; \*\*\* analiza OS, PFS i jakości życia u wszystkich chorych randomizowanych, analiza odpowiedzi na leczenie u chorych, którzy otrzymali leczenie oraz mieli pomiar początkowy i co najmniej jeden późniejszy białka M, analiza bezpieczeństwa u chorych, którzy otrzymali leczenie.

#### 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>11</sup> 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.

Badania FIRST i UPFRONT oceniono na 3 punkty w skali Jadad. W badaniach nie zastosowano zaślepienia próby.

Badanie VISTA oceniono na 2 punkty w skali Jadad. Obniżona ocena wynika z braku zaślepienia próby oraz dodatkowo braku opisu metod randomizacji.

Badania IFM 99-06, IFM 01-01 oraz Sacchi 2011 oceniono średnio na 2 pkt. w skali Jadad. W badaniach nie zastosowano zaślepienia lub nie przedstawiono informacji o zaślepieniu oraz dodatkowo w 2 badaniach nie opisano metod randomizacji i w 1 badaniu opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za niewystarczający.

Analiza badań włączonych do analizy w większości wskazuje na niskie lub nieznanne ryzyko błędu systematycznego. Wysokie ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenie zaślepienie badaczy i pacjentów dla badań FIRST, Sacchi 2011, VISTA i UPFRONT.

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

**Tab. 25. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.**

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
<b>Rd vs MPT</b>					
<b>FIRST</b>	2*	0 - badanie otwarte	1	3	IIA
<b>MPT vs MP</b>					
<b>IFM 99-06</b>	1 - brak opisu	0 - brak danych	0#	1	IIA

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMIT
	metod randomizacji	o zaślepieniu			
<b>IFM 01-01</b>	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - brak danych o zaślepieniu	1	2	IIA
<b>Sacchi 2011</b>	2**	0 - badanie otwarte	1	3	IIA
<b>VMP vs MP</b>					
<b>VISTA</b>	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - badanie otwarte	1	2	IIA
<b>VTD vs VMP</b>					
<b>UPFRONT</b>	2***	0 - badanie otwarte	1	3	IIA

\* zwalidowany interaktywny system odpowiedzi głosowej; \*\* randomizacja centralna, stratyfikowana; \*\*\* generowany komputerowo interaktywny system odpowiedzi głosowej; # opis uznano za niewystarczający (w badaniu podano liczby chorych nieleczonych zgodnie z przypisanym schematem oraz liczby chorych z odstępstwami od protokołu).

**Tab. 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego w g Cochrane.**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
<b>Rd vs MPT</b>							
<b>FIRST</b>	niskie*	niskie*	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#
<b>MPT vs MP</b>							
<b>IFM 99-06</b>	nieznane	nieznane	nieznane#	nieznane#	niskie	niskie	nieznane
<b>IFM 01-01</b>	nieznane	nieznane	nieznane#	nieznane#	niskie	niskie	nieznane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
<b>Sacchi 2011</b>	niskie**	nieznane	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#
<b>VMP vs MP</b>							
<b>VISTA</b>	nieznane	nieznane	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#
<b>VTD vs VMP</b>							
<b>UPFRONT</b>	niskie***	nieznane	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#

\* zwalidowany interaktywny system odpowiedzi głosowej; \*\* randomizacja centralna, stratyfikowana; \*\*\* generowany komputerowo interaktywny system odpowiedzi głosowej; # ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie, również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników.

#### Legenda<sup>5</sup>:

- 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
- Niekompletne dane zaadresowane
  - 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

<sup>5</sup> Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8



- 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

### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

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

**Tab. 26. Zestawienia kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Rd vs MPT</b>		
<b>FIRST*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nieleczony uprzednio objawowy i mierzalny szpiczak plazmocytowy;</li> <li>- wiek <math>\geq 65</math> lat lub <math>&lt; 65</math> lat u chorych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie szpiczaka (z wyjątkiem radioterapii i terapii bifosfonianami lub jednego kursu glikokortykosteroidów);</li> <li>- skala sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> <math>&gt; 2</math>;</li> <li>- niewydolność nerek wymagająca dializy;</li> <li>- bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt; 1000/\text{mm}^3</math>;</li> <li>- liczba płytek (bez transfuzji) <math>&lt; 50000/\text{mm}^3</math>;</li> <li>- poziom aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej w surowicy wyższy niż 3x górna granica normy;</li> <li>- neuropatia obwodowa stopnia <math>\geq 2</math>;</li> <li>- brak możliwości przyjmowania profilaktyki przeciwzakrzepowej.</li> </ul>
<b>MPT vs MP</b>		
<b>IFM 99-06</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- szpiczak plazmocytowy w stadium II lub III wg Duriego i Salmona (lub</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejszy nowotwór (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry i raka szyjki</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>stadium I dużego ryzyka);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 65-75 lat (lub chorzy w wieku &lt;65 lat niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej);</li> <li>- szpiczak plazmocytowy uprzednio nieleczone (z wyjątkiem radioterapii w dawkach minimalnych w celu złagodzenia objawów).</li> </ul>	<p>macy);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- amyloidoza;</li> <li>- stan sprawności WHO <math>\geq 3</math> w przypadku nieleczzonego szpiczaka plazmocyтового;</li> <li>- znaczna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy 50 mg/l lub więcej;</li> <li>- dysfunkcja serca lub wątroby;</li> <li>- neuropatia obwodowa;</li> <li>- zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.</li> </ul>
<b>IFM 01-01</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nowo zdiagnozowany szpiczak plazmocytowy w stadium II lub III wg Duriego i Salmona (lub stadium I dużego ryzyka);</li> <li>- wiek <math>\geq 75</math> lat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejszy nowotwór (z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego skóry i raka szyjki macicy);</li> <li>- amyloidoza;</li> <li>- stan sprawności WHO <math>\geq 3</math> w przypadku nieleczzonego szpiczaka plazmocyтового;</li> <li>- znaczna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy 50 mg/l lub więcej;</li> <li>- dysfunkcja serca lub wątroby;</li> <li>- istotna klinicznie neuropatia obwodowa;</li> <li>- zakrzepica żylna w ciągu ostatnich 6 mies.;</li> <li>- zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.</li> </ul>
<b>Sacchi 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy w wieku &gt;65 lat lub młodsi, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepu;</li> <li>- nowo zdiagnozowany szpiczak plazmocytowy w stadium II lub III;</li> <li>- stan sprawności <math>\leq</math> wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- amyloidoza;</li> <li>- polineuropatia;</li> <li>- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, serca lub płuc;</li> <li>- zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;</li> <li>- niewydolność nerek zależna od dializ;</li> <li>- inne nowotwory złośliwe;</li> <li>- kobieta w wieku rozrodczym;</li> <li>- zdiagnozowana choroba psychiczna.</li> </ul>
<b>VMP vs MP</b>		
<b>VISTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nowo zdiagnozowany, uprzednio nieleczone, objawowy, mierzalny szpiczak plazmocytowy;</li> <li>- chorzy, którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii i</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie kreatyniny w surowicy &gt; 2 mg/dl;</li> <li>- neuropatia obwodowa stopnia <math>\geq 2</math>;</li> <li>- ból neuropatyczny;</li> <li>- wcześniejsza terapia systemowa z powodu szpiczaka, w tym stosowanie steroidów;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	przeszczepu z powodu wieku ( $\geq 65$ lat) lub chorób współistniejących.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- radioterapia w ciągu 30 dni przed randomizacją;</li> <li>- plazmafereza w ciągu 30 dni przed randomizacją;</li> <li>- duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją;</li> <li>- ciężka choroba sercowo-naczyniowa;</li> <li>- inny nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat.</li> </ul>
<b>VTD vs VMP</b>		
<b>UPFRONT**</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mężczyźni lub kobiety <math>\geq 18</math> lat z nieleczonym uprzednio lub bezobjawowym szpiczakiem plazmocytowym z odpowiednim uszkodzeniem organów lub tkanek;</li> <li>- chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (wiek <math>\geq 65</math>; choroby współistniejące, preferencje);</li> <li>- stan sprawności Karnofsky'ego <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>- choroba mierzalna, wymagająca terapii systemowej (immunoglobulina białkowa M w surowicy (Ig) G lub IgM <math>&gt;1</math> g/dl, IgA lub IgD <math>&gt;0,5</math> g/dl, lub wydalanie łańcucha lekkiego z moczem <math>\geq 200</math> mg w ciągu 24 godzin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- postać „tłąca” lub gammapatia;</li> <li>- choroba Waldenströma lub inne stany, w których białko M IgM jest obecne przy braku nacieku klonalnych komórek plazmatycznych lub brak jest kostnych zmian litycznych;</li> <li>- wcześniejsze leczenie szpiczaka, z wyjątkiem leczenia hiperkalcemii lub ucisku rdzenia kręgowego;</li> <li>- radioterapia w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją;</li> <li>- duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją;</li> <li>- alergia na leki stosowane w badaniu;</li> <li>- neuropatia obwodowa stopnia <math>\geq 2</math> w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>- zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania lub niewydolność serca klasa III lub IV NYHA;</li> <li>- niekontrolowana dławica piersiowa, ciężkie niekontrolowane komorowe zaburzenia rytmu serca lub elektrokardiograficzne oznaki ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, lub znaczące zaburzenia systemu przewodzenia w opinii badacza;</li> <li>- wyniki badań laboratoryjnych w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania: całkowita liczba neutrofilii <math>&lt;1.000/mm^3</math>, liczba płytek krwi <math>&lt;100.000 \times 10^9/l</math>, poziom aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej <math>&gt; 2</math> x górna granica normy, kreatynina w surowicy <math>&gt; 2</math> mg/dl.</li> </ul>

\* na podstawie publikacji Benboubker 2014; \*\* na podstawie suplementu do publikacji Niesvisky 2015.

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki populacji chorych włączonych do randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie.

Populację w badaniach stanowili dorośli chorzy z nowozdiagnozowanym/uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Mediana wieku chorych w badaniach FIRST, Sacchi 2011, VISTA i UPFRONT wynosiła od 71 do 79 lat. Odsetek chorych w wieku >75 lat wynosił w tych badaniach od 30 do 61%. W badaniu IFM 99-06 42% stanowili chorzy w wieku  $\geq 70$  lat, podczas gdy w badaniu IFM 01-01 36% stanowili chorzy w wieku  $\geq 80$  lat.

Odsetek mężczyzn wynosił od 45% w badaniu IFM 01-01 do 54% w badaniu FIRST.

W badaniach FIRST, VISTA i UPFRONT większość populacji stanowili chorzy rasy kaukaskiej (ok. 70-90%). W pozostałych badaniach nie podano informacji o rasach chorych.

U większości chorych włączonych do badań obserwowano I-II stopień zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego wg *International Staging System stage* (od 62% w badaniu UPFRONT do 71% w badaniu IFM 99-06).

W badaniu FIRST u 78% chorych stopień sprawności wg ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oceniono na 0 lub 1. W badaniu Sacchi 2011 u 84% chorych stopień sprawności wg ECOG oceniono na 0-2. W badaniach IFM 99-06 i IFM 01-01 stopień sprawności WHO 3-4 obserwowano u 7% chorych. W badaniu VISTA u 34% chorych obserwowano stopień sprawności wg Karnofsky'ego  $\leq 70$ , natomiast w badaniu UPFRONT - u 10% chorych (stopień sprawności  $< 70$ ).

W badaniu IFM 01-01 obserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetkach mężczyzn w obu grupach (38% w grupie MPT i 53% w grupie MP), natomiast w badaniu Sacchi 2011 - istotną statystycznie różnicę w stadium choroby wg Duriego i Salmona (stadium IIA-B 62% w grupie MPT i 42% w grupie MP). Poza wymienionymi różnicami proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

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

Tab. 27. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie, grupa	Liczba, n	Wiek w latach, mediana (zakres)	Wiek >75 lat, n (%)	Mężczyźni, n (%)	Stopień zaawansowania szpiczaka plazmocytozowego wg International Staging System stage, n (%)			Rasa, n (%)		
					I	II	III	Biała	Azjatycka	Czarna
<b>Rd vs MPT</b>										
<b>FIRST</b>										
Rd	535	73 (44-91)	186 (35)	294 (55)		319 (60)	216 (40)	474 (89)	40 (7)	9 (2)
MPT	547	73 (51-92)	188 (34)	287 (52)		323 (59)	224 (41)	491 (90)	44 (8)	5 (1)
<b>MPT vs MP</b>										
<b>IFM 99-06</b>										
			≥70, n (%)							
MPT	125	bd	50 (40)	63 (50)	38/112 (34)	42/112 (38)	32/112 (29)	bd	bd	bd
MP	196	bd	84 (43)	109 (56)	61/182 (34)	67/182 (37)	54/182 (30)	bd	bd	bd
<b>IFM 01-01</b>										
			≥80, n (%)							
MPT	113	bd	43 (38)	43 (38)	25/98 (25)	39/98 (40)	34/98 (35)	bd	bd	bd
MP	116	bd	40 (34)	61 (53)	26/104 (25)	47/104 (45)	31/104 (30)	bd	bd	bd
<b>Sacchi 2011</b>										
MPT	64	76 (66-89)	37 (59)	29 (45)	22 (34)	27 (42)	14 (22)	bd	bd	bd
MP	54	79 (68-88)	35 (65)	26 (48)	12 (22)	21 (39)	16 (30)	bd	bd	bd
<b>VMP vs MP</b>										
<b>VISTA</b>										
			≥75, n (%)		†	†	†			
VMP	344	71 (57-90)	107 (31)	175 (51)	65 (19)	162 (47)	120 (35)	304 (88)	33 (10)	5 (1)
MP	338	71 (48-91)	101 (30)	166 (49)	64 (19)	159 (47)	115 (34)	295 (87)	36 (11)	7 (2)
<b>VTD vs VMP</b>										

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Wiek w latach, mediana (zakres)	Wiek >75 lat, n (%)	Mężczyźni, n (%)	Stopień zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego wg International Staging System stage, n (%)			Rasa, n (%)		
					I	II	III	Biała	Azjatycka	Czarna
<b>UPFRONT</b>			≥75, n (%)							
VTD	167	73 (66-77)	64 (38)	70 (42)	50 (33)	53 (35)	49 (32)	124 (74)	1 (<1)	31 (19)
VMP	167	72 (68-77)	62 (37)	90 (54)	41 (25)	63 (39)	58 (36)	118 (71)	0 (0)	29 (17)

† liczebności oszacowane na podstawie podanych wartości procentowych.

**Tab. 28. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd.**

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Stopień sprawności wg ECOG, n (%)					Podtyp szpiczaka, n (%)		Dehydrogenaza mleczanowa, n (%)	
		0	1	2	3	bd	IgA	IgG	<200 U/l	≥200 U/l
<b>Rd vs MPT</b>										
<b>FIRST</b>										
Rd	535	155 (29)	257 (48)	119 (22)	2 (<1)	2 (<1)	138 (26)	334 (62)	448 (84)	86 (16)
MPT	547	156 (29)	275 (50)	111 (20)	2 (<1)	3 (1)	123 (22)	350 (64)	434 (79)	112 (20)
<b>MPT vs MP</b>										
<b>IFM 99-06</b>										
MPT	125	bd	bd	bd	bd	bd	25 (20)	bd	<300 U/l 42/107 (39)	≥300 U/l 65/107 (61)
MP	196	bd	bd	bd	bd	bd	43 (22)	bd	59/175 (34)	116/175 (66)
<b>IFM 01-01</b>										
MPT	113	bd	bd	bd	bd	bd	31 (28)	bd	bd	bd
MP	116	bd	bd	bd	bd	bd	34 (30)	bd	bd	bd

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Stopień sprawności wg ECOG, n (%)					Podtyp szpiczaka, n (%)		Dehydrogenaza mleczanowa, n (%)	
		0	1	2	3	bd	IgA	IgG	<200 U/l	≥200 U/l
<b>Sacchi 2011</b>										
MPT	64		53 (83)		8 (12)	3 (5)	12 (19)	47 (73)	bd	bd
MP	54		46 (85)		5 (9)	3 (6)	13 (24)	34 (63)	bd	bd
<b>VMP vs MP</b>										
<b>VISTA</b>										
VMP	344	***	bd	bd	bd	bd	†	†	bd	bd
MP	338	bd	bd	bd	bd	bd	83 (24)	220 (64)	bd	bd
<b>VTD vs VMP</b>										
<b>UPFRONT</b>										
VTD	167	****	bd	bd	bd	bd	43 (28)	89 (58)	bd	bd
VMP	167	bd	bd	bd	bd	bd	40 (25)	100 (62)	bd	bd

\* Stopień sprawności WHO 3-4: 10 (8%) w grupie MPT i 13 (7%) w grupie MP; \*\* Stopień sprawności WHO 3-4: 9 (8%) w grupie MPT i 7 (6%) w grupie MP; \*\*\* Stopień sprawności wg Karnofsky'ego ≤70: 122 (35%) w grupie VMP i 111 (33%) w grupie MP; \*\*\*\* Stopień sprawności wg Karnofsky'ego ≤70: 13 (8%) w grupie VTD i 19 (12%) w grupie VMP; † liczebności oszacowane na podstawie podanych wartości procentowych.

Tab. 29. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy – cd2.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Klirens kreatyniny, n (%)			Zmiany kostne, n (%)		Profil cyto genetyczny dużego ryzyka, n/N (%)
		<30 ml/min	<60 ml/min	≥60 ml/min	Obecne	Nie obecne	
<b>Rd vs MPT</b>							
<b>FIRST</b>							
Rd	535	45 (8)	267 (50)	268 (50)	380 (71)	154 (29)	43/248 (17)
MPT	547	55 (10)	258 (47)	289 (53)	394 (72)	153 (28)	47/253 (19)

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Klirens kreatyniny, n (%)			Zmiany kostne, n (%)		Profil cyto genetyczny dużego ryzyka, n/ N (%)
		<30 ml/min	<60 ml/min	≥ 60 ml/min	Obecne	Nie obecne	
<b>MPT vs MP</b>							
<b>IFM 99-06</b>							
MPT	125	bd	bd	bd	90 (76)	35 (28)	bd
MP	196	bd	bd	bd	154 (79)	42 (21)	bd
<b>IFM 01-01</b>							
MPT	113	≤ 30 ml/min 11/105 (11)	bd	bd	87 (78)	26 (23)	bd
MP	116	16/105 (15)	bd	bd	93 (82)	23 (20)	bd
<b>Sacchi 2011</b>							
MPT	64	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	54	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>VMP vs MP</b>							
<b>VISTA</b>							
VMP	344	†	†	†	224/343 (65)	119/343 (35)	bd
MP	338	21 (6)	186 (54)	158 (46)	222/336 (66)	114/336 (34)	bd
		17 (5)	186 (55)	156 (46)			
<b>VTD vs VMP</b>							
<b>UPFRONT</b>							
VTD	167	bd	bd	bd	bd	bd	bd
VMP	167	bd	bd	bd	bd	bd	bd

† liczebności oszacowane na podstawie podanych wartości procentowych.



#### 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

**Tab. 30. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Rd vs MPT</b>		
<b>FIRST</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• odpowiedź na leczenie – liczba chorych, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami <i>International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma</i>;</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas do progresji choroby;</li> <li>• czas do niepowodzenia leczenia;</li> <li>• czas do II linii terapii;</li> <li>• odsetek chorych wymagających II linii terapii;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby podczas II linii terapii;</li> <li>• leki stosowane w ramach II linii terapii;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>
<b>MPT vs MP</b>		
<b>IFM 99-06</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie po progresji choroby;</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>
<b>IFM 01-01</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>
<b>Sacchi 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>;</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	

Badanie	Pierw szorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>VMP vs MP</b>		
<b>VISTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do progresji choroby (TTP);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>;<sup>*</sup></li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas do II linii terapii;</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>
<b>VTD vs VMP</b>		
<b>UPFRONT**</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami <i>International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma</i>;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas do II linii terapii;</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>

\* odpowiedź na leczenie wg kryteriów *International Uniform Response Criteria* została oceniona w ramach analizy post hoc; \*\* na podstawie publikacji Niesvisky 2015.

#### 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Przyczyny nieukończenia badań włączonych do analizy lub przyczyny nieukończenia badania/leczenia przedstawiono w poniższych tabelach.

Analizę odsetków chorych, którzy przerywali leczenie w badaniu FIRST z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 6.1, natomiast analizę zgonów w badaniu FIRST – w rozdziale 5.1.

Tab. 31. Przyczyny liczba chorych, którzy nie ukończyli badania/leczenia.

Badanie, randomizowani	Populacja ITT, N	Kontynuacja lub ukończenie badania, n (%)	Przerwanie badania przed rozpoczęciem leczenia, n (%)	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny przerwania badania					
					Zdarzenia niepożądane, n (%)	Progresja choroby, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Zgon, n (%)	Inne, n (%)	
<b>Rd vs MPT</b>										
<b>FIRST*</b>									^	**
Rd	535	72 (13)	bd	461 (87)	64 (12)	271 (51)	bd	60 (11)	68 (13)	
MPT	547	24 (4)	bd	523 (96)	76 (14)	337 (62)	bd	37 (7)	73 (13)	
<b>MPT vs MP</b>										
<b>IFM 01-01</b>										
MPT	115	13 (11)	2 (2)	100 (87)	48 (42)	37 (32)	9 (8)	6 (5)	3 (3)	
MP	117	8 (7)	1 (1)	108 (92)	15 (13)	69 (59)	8 (7)	16 (14)	1 (1)	
<b>VMP vs MP</b>										
<b>VISTA‡</b>				†						
VMP	344	199 (58)	4 (1)	141 (41)	52 (15)	24 (7)	32 (9)	14 (4)	19 (6)	
MP	338	169 (50)	1 (<1)	168 (50)	48 (14)	73 (22)	19 (6)	17 (5)	11 (3)	
<b>VTD vs VMP</b>										
<b>UPFRONT</b>			^^	†					^^^	
VTD	167	bd	9 (5)	116 (69)	67 (40)	10 (6)	14 (8)	bd	25 (15)	
VMP	167	bd	4 (2)	110 (66)	65 (39)	13 (8)	11 (7)	bd	21 (13)	

\* dane z najdłuższej obserwacji (publikacja Facon 2018); \*\* w tym utrata z obserwacji i odstępstwa od protokołu; ^ większość zgonów po przerwaniu badania wynikała z nieznanych przyczyn (Rd 9, MPT 4) lub z innych przyczyn (Rd 45, MPT 24), które najprawdopodobniej obejmowały zdarzenia niepożądane podczas stosowania leczenia lub zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po przerwaniu badania; † przerwanie leczenia (i odpowiednio przyczyny przerwania leczenia); ‡ dane z najdłuższej obserwacji (publikacja Miguel 2013); ^^ brak otrzymania leczenia; ^^^ odstępstwa od protokołu, niesatysfakcjonująca odpowiedź na leczenie i inne.

**Tab. 32. Przyczyny liczba chorych, którzy nie ukończyli leczenia – badanie Sacchi 2011.**

Badanie, randomizowani	Populacja ITT, N	Ukończenie 6 cykli leczenia, n (%)	Przerwanie badania przed rozpoczęciem leczenia, n (%)	Nieukończenie 6 cykli leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia 6 cykli leczenia		
					Zdarzenia niepożądane, n (%)	Progresja choroby, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)
<b>MPT vs MP</b>							
<b>Sacchi 2011</b>							
MPT	70	56 (80)	6 (9)	8 (11)	1 (1)	6 (9)	1 (1)
MP	65	44 (68)	11 (17)	10 (15)	1 (2)	8 (12)	1 (2)

Odsetek chorych, którzy przegrali badanie FIRST był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem niż w grupie chorych leczonych MPT (OR=0,29 [95%CI: 0,18; 0,46], p<0,00001; RD=-0,09 [95%CI: -0,13; -0,06], p<0,00001; NNH<sub>67 mies.</sub>=na).

W badaniu VISTA przerwanie leczenia występowało z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie VMP niż w grupie MP (OR=0,70 [95%CI: 0,52; 0,95], p=0,02; RD=-0,09 [95%CI: -0,16; -0,01], p=0,02; NNH=na).

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami MPT i MP w zakresie częstości występowania przerwania badania IFM 01-01 (OR=0,56 [95%CI: 0,23; 1,33], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,13; 0,02], p=ns; NNH=na) oraz częstości nieukończenia 6 cykli leczenia w badaniu Sacchi 2011 (OR=0,71 [95%CI: 0,26; 1,93], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,15; 0,08], p=ns; NNH=na).

W badaniu UPFRONT przerwanie leczenia występowało z porównywalną częstością w grupach VTD i VMP (OR=1,18 [95%CI: 0,74; 1,87], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,06; 0,14], p=ns; NNH=na).

**Tab. 33. Chorzy, którzy przegrali leczenie/badanie.**

	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Rd vs MPT</b>						
Przerwanie badania FIRST	535/ 547	0,29 [0,18; 0,46]	<0,00001	-0,09 [-0,13; -0,06]	<0,00001	na
<b>MPT vs MP</b>						
Przerwanie badania IFM 01-01	115/ 117	0,56 [0,23; 1,33]	ns	-0,05 [-0,13; 0,02]	ns	na
Nieukończenie 6 cykli leczenia w badaniu Sacchi 2011	70/6 5	0,71 [0,26; 1,93]	ns	-0,04 [-0,15; 0,08]	ns	na
<b>VMP vs MP</b>						
Przerwanie leczenia w badaniu VISTA	344/ 338	0,70 [0,52; 0,95]	0,02	-0,09 [-0,16; -0,01]	0,02	na
<b>VTD vs VMP</b>						

	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia w badaniu UPFRONT	167/ 167	1,18 [0,74; 1,87]	ns	0,04 [-0,06; 0,14]	ns	na

### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestru [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w porównaniu ze stosowaniem schematów MPT, VMP lub VTD.

**Tab. 2. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data o statniego przeszukania: 17.03.2020 r.**

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
<b>Badania włączone do przeglądu</b>		
NCT00689936	A Phase III, Randomized, Open-label, 3-arm Study to Determine the Efficacy and Safety of Lenalidomide(REVLIMID) Plus Low-dose Dexamethasone When Given Until Progressive Disease or for 18 Four-week Cycles Versus the Combination of Melphalan, Prednisone, and Thalidomide Given for 12 Six-week Cycles in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Either 65 Years of Age or Older or Not Candidates for Stem Cell Transplantation.	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: FIRST
NCT03829371	A randomized, multicenter, open label study comparing two standard treatments, bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) vs lenalidomide-dexamethasone (Rd) in autologous stem cell transplantation (ASCT) ineligible community population affected by multiple myeloma (MM)	Brak wyników badania

**Tab. 3. Przegląd badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu- data ostatniego przeszukania: 17.03.2020 r.**

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
<b>Badania włączone do przeglądu</b>		
NCT00689936	<p>A Phase Iii, Randomized, Open-Label, 3-Arm Study To Determine The Efficacy And Safety Of Lenalidomide (Revlimid) Plus Low-Dose Dexamethasone When Given Until Progressive Disease Or For 18 Four-Week Cycles Versus The Combination Of Melphalan, Prednisone, And Thalidomide Given For 12 Six-Week Cycles In Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Either 65 Years Of Age Or Older Or Not Candidates For Stem Cell Transplantation</p>	<p>Badanie włączone do niniejszego przeglądu: FIRST</p>



## 5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

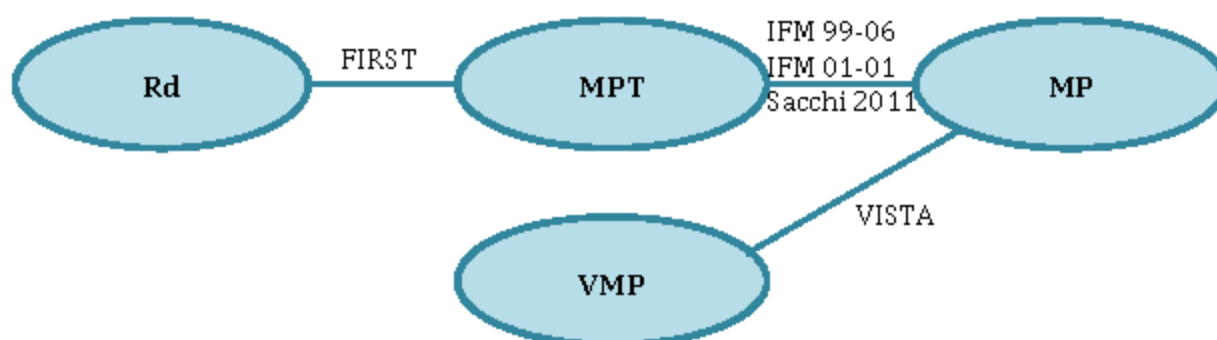
Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu MPT (badanie FIRST, 7 publikacji + 4 abstrakty).

W analizie uwzględniono ramię, w którym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowano do progresji choroby, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem VMP możliwe było poprzez badania MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA – zgodnie z poniższym schematem). Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP.

Ryc. 7. Schemat porównania pośredniego Rd z VMP.



W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),

- czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP),
- czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF),
- czas do II i kolejnych linii leczenia,
- chorzy wymagający stosowania II i kolejnych linii leczenia,
- przeżycie wolne od progresji choroby podczas stosowania II linii leczenia,
- odpowiedź na leczenie,
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR),
- ocena jakości życia.

W badaniach analizę skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w 3 badaniach (FIRST, IFM 99-06, VISTA) objęła wszystkich randomizowanych pacjentów. W pozostałych badaniach populację ITT zdefiniowano jako chorych, którzy otrzymali leczenie. W badaniu UPFRONT odpowiedź na leczenie oceniono u chorych, którzy otrzymali leczenie oraz mieli pomiar początkowy i co najmniej jeden późniejszy białka M.

Mediana okresu obserwacji w badaniu FIRST wynosiła 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018). Mediany okresów obserwacji w pozostałych badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- IFM 99-06: 36,8 miesiąca oraz 51,5 miesiąca;
- IFM 01-01: 47,5 miesiąca;
- Sacchi 2011: 30 miesięcy;
- VISTA: 16,3 miesiąca (publikacja Miguel 2008), 36,7 miesiąca (publikacja Mateos 2010), 60,1 miesiąca (publikacja Miguel 2013);
- UPFRONT: 42,7 miesiąca.

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach.

W niniejszej analizie nie analizowano częstości stosowania poszczególnych leków w ramach II linii leczenia ani wyników w subpopulacjach chorych w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie (publikacja Bahlis 2017<sup>38</sup> do badania FIRST) i wieku (publikacja Facon 2018 do badania FIRST) oraz w subpopulacji chorych z Azji (publikacja Lu 2017<sup>39</sup> do badania FIRST). W przypadku badania UPFRONT nie analizowano danych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, z wyjątkiem danych dotyczących parametrów HR (nieдоступnych w publikacji głównej).

Wyniki dotyczące subpopulacji chorych w badaniu FIRST analizowano pod kątem chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) lub bez ciężkiej niewydolności nerek (publikacja Benboubker 2014 - mediana okresu obserwacji 37 miesięcy, publikacja Facon 2018 - mediana okresu obserwacji 67 miesięcy). Przedstawiono także wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z publikacji Dimopoulos 2016<sup>40</sup> (ocena wpływu

niewydolności nerek na wyniki w badaniu FIRST; mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca).

## **5.1 Rd vs MPT – porównanie bezpośrednie**

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i schematu MPT na podstawie badania FIRST przedstawiono w poniższych tabelach. Wyniki dla analizowanych subpopulacji chorych przedstawiono w odpowiednich podrozdziałach.

Tab. 34. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FIRST.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie wolne od progresji choroby po 4 latach, n (%)	Przeżycie całkowite, mies., mediana [95%CI]
<b>Benboubker 2014*</b>		HR=0,72 [0,61; 0,85], p<0,001		HR=0,78 [0,64; 0,96], p=0,02
Rd	535	25,5 [bd]	bd	bd
MPT	547	21,2 [bd]	bd	bd
<b>Hulin 2016**</b>		HR=0,69 [0,59; 0,80], p<0,001	^	HR=0,75 [0,62; 0,90], p<0,05
Rd	535	26,0 [bd]	177 (31)	58,9 [bd]
MPT	547	21,9 [bd]	71 (13)	48,5 [bd]
<b>Facon 2018***</b>		HR=0,69 [0,59; 0,79], p<0,00001	^	HR=0,78 [0,67; 0,92], p<0,05
Rd	535	26,0 [bd]	174 (32,6)	59,1 [bd]
MPT	547	21,9 [bd]	74 (13,6)	49,1 [bd]

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca; \*\*\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy; ^ liczby chorych przyjęto w oparciu o podane odsetki.

Tab. 35. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FIRST – cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Zgon w całym okresie obserwacji, n (%)	Przeżycie po 3 latach, n (%)	Przeżycie po 4 latach, n (%)
<b>Benboubker 2014*</b>				^
Rd	535	173 (32)	375 (70)	316 (59)
MPT	547	209 (38)	339 (62)	279 (51)
<b>Hulin 2016**</b>				^
Rd	535	bd	bd	321 (60)
MPT	547	bd	bd	279 (51)
<b>Facon 2018***</b>				^
Rd	535	286 (53,5)	bd	316 (59,0)
MPT	547	337 (61,6)	bd	283 (51,7)

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca; \*\*\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy; ^ liczby chorych przyjęto w

oparcia o podane odsetki.

**Tab. 36. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FIRST – cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Czas do progresji choroby, mies., mediana [95%CI]	Czas do niepowodzenia leczenia, mies., mediana [95%CI]	Czas do II linii leczenia, mies., mediana [95%CI]
<b>Benboubker 2014*</b>		HR=0,68 [bd], p<0,001	HR=0,77 [bd], p<0,001	HR=0,66 [bd], p<0,001
Rd	535	32,5 [bd]	16,9 [bd]	39,1 [bd]
MPT	547	23,9 [bd]	14,1 [bd]	26,7 [bd]
<b>Hulin 2016**</b>				HR=0,64 [0,55; 0,76], p<0,05
Rd	535	bd	bd	36,9 [bd]
MPT	547	bd	bd	26,7 [bd]
<b>Facon 2018***</b>				HR=0,63 [0,54; 0,73], p<0,05
Rd	535	bd	bd	36,7 [bd]
MPT	547	bd	bd	26,7 [bd]

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesięcy; \*\*\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy.

**Tab. 37. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FIRST – cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	II linia leczenia, n (%)	Przeżycie wolne od progresji podczas II linii, mies., mediana [95%CI]	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mies., mediana [95%CI]/n	Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mies., mediana [95%CI]/n
<b>Benboubker 2014*</b>			HR=0,78 [bd], p=0,005	<0,001	HR=0,63 [bd], p<0,001
Rd	535	231 (43)	42,9 [bd]	1,8 [bd]/402	35,0 [bd]/402
MPT	547	309 (56)	36,3 [bd]	2,8 [bd]/341	22,3 [bd]/341
<b>Hulin 2016**</b>					HR=0,60 [0,51; 0,72], p<0,05
Rd	535	bd	bd	2 [zakres: 1-22]/432	32 [26; 37]/432
MPT	547	bd	bd	3 [zakres: 1-50]/368	22 [20; 25]/368
<b>Facon 2018***</b>			HR=0,74 [0,64; 0,85], <0,05#		
Rd	535	299 (56)	42,9 [bd]	bd	bd
MPT	547	381 (70)	35,0 [bd]	bd	bd

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca; \*\*\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy; # na podstawie abstraktu Belch 2019.

**Tab. 38. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FIRST – odpowiedź na leczenie.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Ogólna odpowiedź na leczenie, n (%)	Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Choroba stabilna, n (%)	Progresja choroby, n (%)	Brak oceny odpowiedzi na leczenie, n (%)
<b>Benboubker 2014*</b>								
Rd	535	402 (75)	81 (15)	152 (28)	169 (32)	101 (19)	7 (1)	25 (5)
MPT	547	341 (62)	51 (9)	103 (19)	187 (34)	145 (27)	19 (3)	42 (8)
<b>Hulin 2016**</b>								
Rd	535	432 (81)	114 (21)	144 (27)	174 (33)	66 (12)	10 (2)	27 (5)
MPT	547	368 (67)	66 (12)	100 (18)	202 (37)	117 (21)	17 (3)	45 (8)
<b>Facon 2018***</b>								
Rd	535	432 (81)	119 (22)	141 (26)	172 (32)	66 (12)	10 (2)	27 (5)
MPT	547	369 (67)	68 (12)	99 (18)	202 (37)	116 (21)	17 (3)	45 (8)

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca; \*\*\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy.

### 5.1.1 Przeżycie wolne od progresji

W publikacji Benboubker 2014 (mediana okresu obserwacji 37 miesięcy) wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (mediana PFS: 25,5 mies. vs 21,2 mies.; HR=0,72 [95%CI: 0,61; 0,85],  $p<0,001$ ).

Przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki:

- mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca – publikacja Hulin 2016: mediana PFS 26,0 mies. vs 21,9 mies.; HR=0,69 [95%CI: 0,59; 0,80],  $p<0,001$ ;
- mediana okresu obserwacji 67 miesięcy – publikacja Facon 2018: mediana PFS 26,0 mies. vs 21,9 mies.; HR=0,69 [95%CI: 0,59; 0,79],  $p<0,00001$ ;

**Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie wolne od progresji choroby.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	Rd, mies., mediana [95% CI]	MPT, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
PFS po 37 mies.	535/547	25,5 [bd]	21,2 [bd]	bd	0,72 [0,61; 0,85]	<0,001
PFS po 45,5 mies.	535/547	26,0 [bd]	21,9 [bd]	bd	0,69 [0,59; 0,80]	<0,001
PFS po 67 mies.	535/547	26,0 [bd]	21,9 [bd]	bd	0,69 [0,59; 0,79]	<0,00001

### **Przeżycie wolne od progresji choroby**

W badaniu FIRST w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie MPT odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 4 latach (publikacja Hulin 2016, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.: 33% vs 13%, OR=3,31 [95%CI: 2,44; 4,51],  $p<0,00001$ ; RD=0,20 [95%CI: 0,15; 0,25],  $p<0,00001$ ; NNT<sub>45,5 mies.</sub>=5 [95%CI: 5; 7]; publikacja Facon 2018, mediana okresu obserwacji 67 mies.: 32,6% vs 13,6%, OR=3,08 [95%CI: 2,27; 4,18],  $p<0,00001$ , RD=0,19 [95%CI: 0,14; 0,24],  $p<0,00001$ ; NNT<sub>67 mies.</sub>=5 [95%CI: 4; 7]).

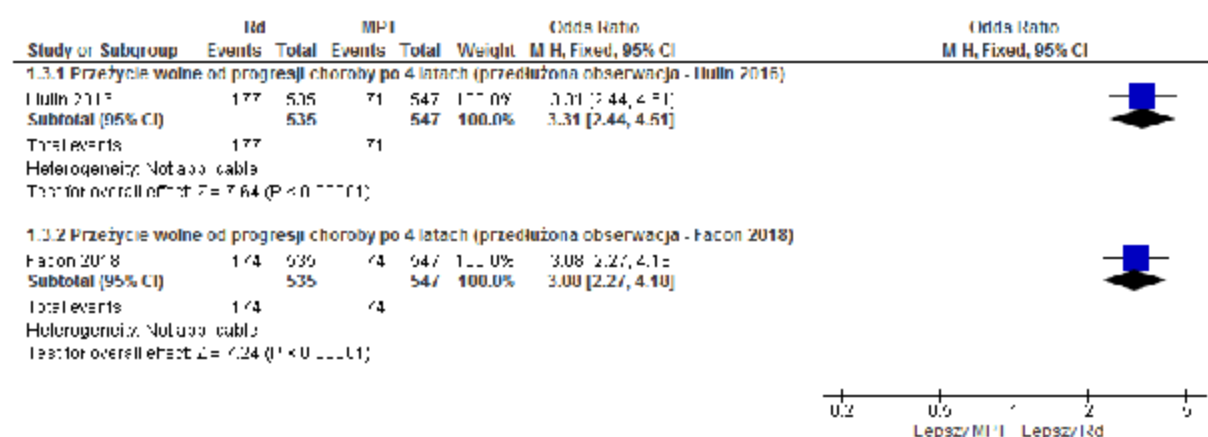


**Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2018): Rd vs MPT. Przeżycie wolne od progresji po 4 latach.**

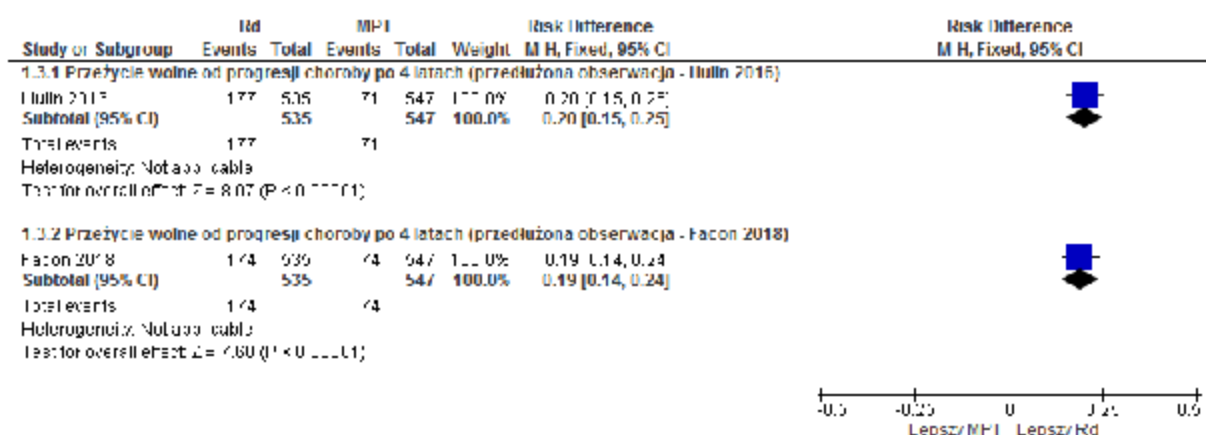
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Przeżycie wolne od progresji choroby po 4 latach (przedłużona obserwacja)*	1	535/547	3,31 [2,44; 4,51]	<0,00001	0,20 [0,15; 0,25]	<0,00001	5 [5; 7]
Przeżycie wolne od progresji choroby po 4 latach (przedłużona obserwacja)**	1	535/547	3,08 [2,27; 4,18]	<0,00001	0,19 [0,14; 0,24]	<0,00001	5 [4; 7]

\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016), mediana okresu obserwacji 67 miesięcy (publikacja Facon 2018).

**Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2018): Rd vs MPT. Przeżycie wolne od progresji po 4 latach (OR).**



**Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2018): Rd vs MPT. Przeżycie wolne od progresji po 4 latach (RD).**



### 5.1.1.1 Subpopulacje

Analiza w podgrupach po 37 miesiącach obserwacji wykazała lepsze wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych bez ciężkiej niewydolności nerek (CrCl 30-50 ml/min: HR=0,66 [95%CI: 0,48; 0,91],  $p < 0,05$ ; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,95],  $p < 0,05$ ; CrCl  $\geq 80$  ml/min: HR=0,71 [95%CI: 0,51; 1,01],  $p = ns$ ) niż u chorych z ciężką niewydolnością (CrCl  $< 30$  ml/min: HR=0,76 [95%CI: 0,44; 1,30],  $p = ns$ ; patrz poniższy rysunek).

Przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (patrz poniższa tabela):

- mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca:
  - CrCl 30-50 ml/min: HR=0,65 [95%CI: 0,48; 0,88],  $p < 0,05$ ; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,70 [95%CI: 0,55; 0,88],  $p < 0,05$ ; CrCl  $\geq 80$  ml/min: HR=0,67 [95%CI: 0,48; 0,93],  $p < 0,05$ ; CrCl  $< 30$  ml/min: HR=0,80 [95%CI: 0,48; 1,33],  $p = ns$ ;
- mediana okresu obserwacji 67 miesięcy:
  - CrCl 30-50 ml/min: HR=0,63 [95%CI: 0,47; 0,85],  $p < 0,05$ ; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,69 [95%CI: 0,55; 0,87],  $p < 0,05$ ; CrCl  $\geq 80$  ml/min: HR=0,67 [95%CI: 0,49; 0,91],  $p < 0,05$ ; CrCl  $< 30$  ml/min: HR=0,93 [95%CI: 0,57; 1,51],  $p = ns$ .

Po 37 miesiącach obserwacji u chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) obserwowano lepsze wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,90],  $p < 0,05$ ) niż u chorych z mutacjami (mutacja t(4;14), t(14;16) lub del 17p: HR=1,23 [95%CI: 0,78; 1,93],  $p = ns$ ; patrz poniższy rysunek). Podobne wyniki obserwowano dla przedłużonej obserwacji chorych (chorzy bez mutacji: mediana PFS 31,1 mies. vs 24,9 mies., HR=0,66 [95%CI: 0,52; 0,84],  $p < 0,05$ , chorzy z mutacjami: mediana PFS 8,4 mies. vs 14,6 mies., HR=1,27 [95%CI: 0,81; 2,01],  $p = ns$ ; patrz poniższa tabela).

Obserwowano mniejszą korzyść ze stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak obecność mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) lub ciężka niewydolność nerek.

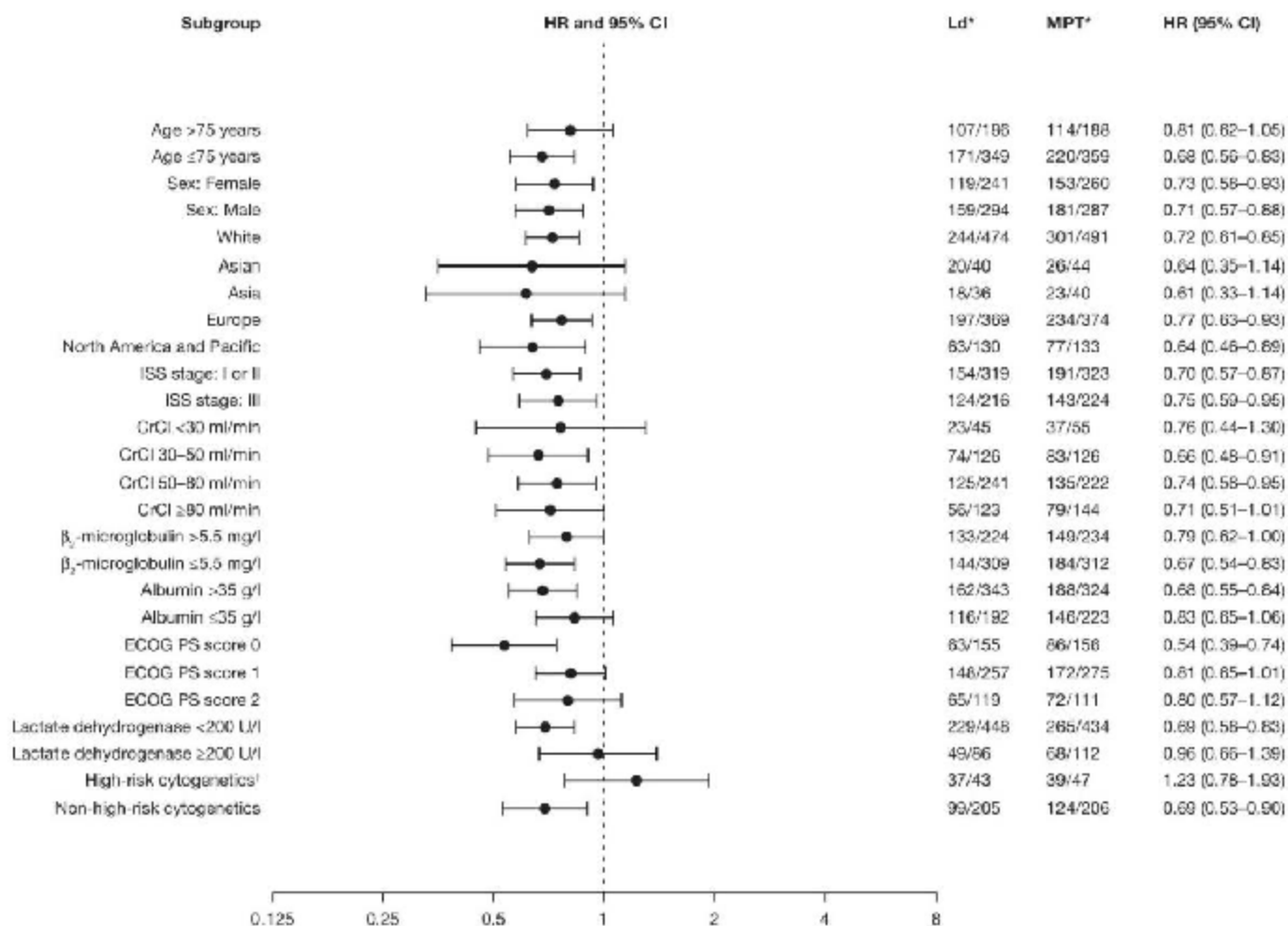
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od stopnia niewydolności nerek i ryzyka cytogenetycznego.

**Tab. 41. Analiza subpopulacji w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie wolne od progresji choroby.**

Subpopulacja	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	HR [95% CI]	p
<b>Mediana okresu obserwacji 37 mie s.</b>			
CrCl 30-50 ml/min	126/126	0,66 [0,48; 0,91]	<0,05
CrCl 50-80 ml/min	241/222	0,74 [0,58; 0,95]	<0,05
CrCl ≥80 ml/min	123/144	0,71 [0,51; 1,01]	ns
CrCl <30 ml/min*	45/55	0,76 [0,44; 1,30]	ns
Brak wysokiego ryzyka	205/206	0,69 [0,53; 0,90]	<0,05
Wysokie ryzyko cyto genetyczne**	43/47	1,23 [0,78; 1,93]	ns
<b>Mediana okresu obserwacji 45,5 mie s.</b>			
CrCl 30-50 ml/min	126/126	0,65 [0,48; 0,88]	<0,05
CrCl 50-80 ml/min	241/222	0,70 [0,55; 0,88]	<0,05
CrCl ≥80 ml/min	123/144	0,67 [0,48; 0,93]	<0,05
CrCl <30 ml/min*	45/55	0,80 [0,48; 1,33]	ns
<b>Mediana okresu obserwacji 67 mie s.</b>			
CrCl 30-50 ml/min	126/126	0,63 [0,47; 0,85]	<0,05
CrCl 50-80 ml/min	241/222	0,69 [0,55; 0,87]	<0,05
CrCl ≥80 ml/min	123/144	0,67 [0,49; 0,91]	<0,05
CrCl <30 ml/min*	45/55	0,93 [0,57; 1,51]	ns
Brak wysokiego ryzyka	205/206	0,66 [0,52; 0,84]	<0,05
Wysokie ryzyko cyto genetyczne**	43/47	1,27 [0,81; 2,01]	ns

\* ciężka niewydolność nerek; \*\* wysokie ryzyko cytogenetyczne (*high-risk cytogenetic profile*) zdefiniowano jako obecność mutacji t(4;14), t(14;16) lub del 17p.

Ryc. 10. Przeżycie wolne od progresji w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Analiza subpopulacji chorych.



### 5.1.2 Przeżycie całkowite

W publikacji Benboubker 2014 (mediana okresu obserwacji 37 miesięcy) wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (HR=0,78 [95%CI: 0,64; 0,96], p=0,02).

Przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki:

- mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca - publikacja Hulin 2016: mediana OS 58,9 mies. vs 48,5 mies.; HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,90], p<0,05);
- mediana okresu obserwacji 67 miesięcy - publikacja Facon 2018: mediana OS 59,1 mies. vs 49,1 mies.; HR=0,78 [95%CI: 0,67; 0,92], p<0,05).

**Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie całkowite.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	Rd, mies., mediana [95% CI]	MPT, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
OS po 37 mies.	535/547	bd	bd	bd	0,78 [0,64; 0,96]	0,02
OS po 45,5 mies.	535/547	58,9 [bd]	48,5 [bd]	bd	0,75 [0,62; 0,90]	<0,05
OS po 67 mies.	535/547	59,1 [bd]	49,1 [bd]	bd	0,78 [0,67; 0,92]	<0,05

### **Przeżycie**

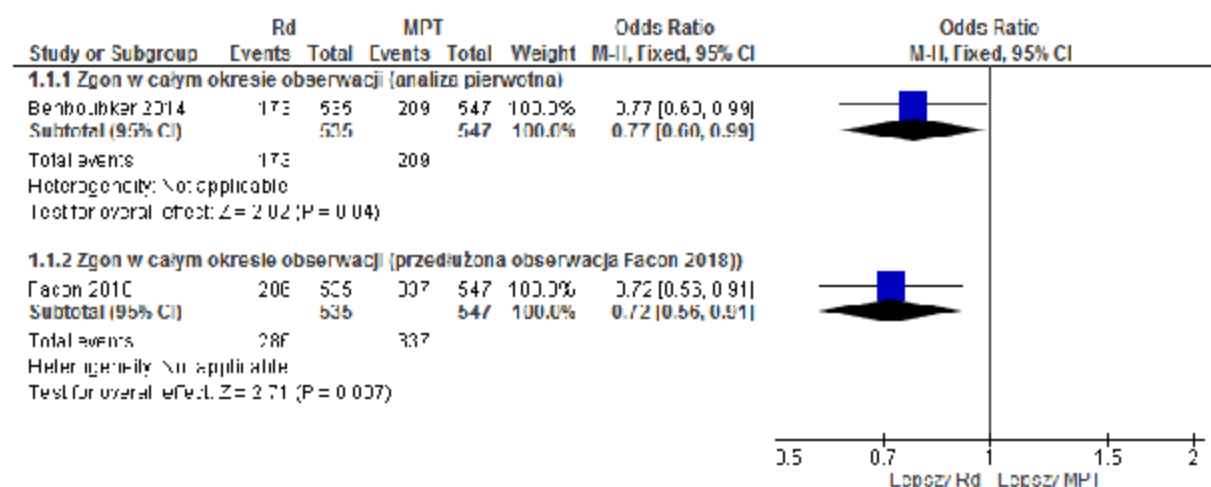
W badaniu FIRST w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem wykazano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie MPT odsetki zgonów w całym okresie badania (analiza pierwotna: OR=0,77 [95%CI: 0,60; 0,99], p=0,04; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,002], p=0,04; NNT<sub>37mies.</sub>=18 [95%CI: 9; 529]; mediana okresu obserwacji 67 mies.: OR=0,72 [95%CI: 0,56; 0,91], p=0,007; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,02], p=0,007; NNT<sub>67mies.</sub>=13 [95%CI: 8; 44]) oraz istotnie statystycznie większe niż w grupie MPT odsetki chorych przeżywających po 3 i 4 latach (przeżycie po 3 latach: OR=1,44 [95%CI: 1,12; 1,85], p=0,005; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,005; NNT<sub>37mies.</sub>=13 [95%CI: 8; 41]; przeżycie po 4 latach na podstawie analizy pierwotnej: OR=1,39 [95%CI: 1,09; 1,76], p=0,008; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,008; NNT<sub>37mies.</sub>=13 [95%CI: 8; 47]; przeżycie po 4 latach na podstawie przedłużonej obserwacji, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.: OR=1,44 [95%CI: 1,13; 1,83], p=0,003; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,003; NNT<sub>45,5mies.</sub>=12 [95%CI: 7; 33]; przeżycie po 4 latach na podstawie przedłużonej obserwacji, mediana okresu obserwacji 67 mies.: OR=1,35 [95%CI: 1,06; 1,71], p=0,02; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,02; NNT<sub>67mies.</sub>=13 [95%CI: 7; 70]).

**Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przężycie całkowite.**

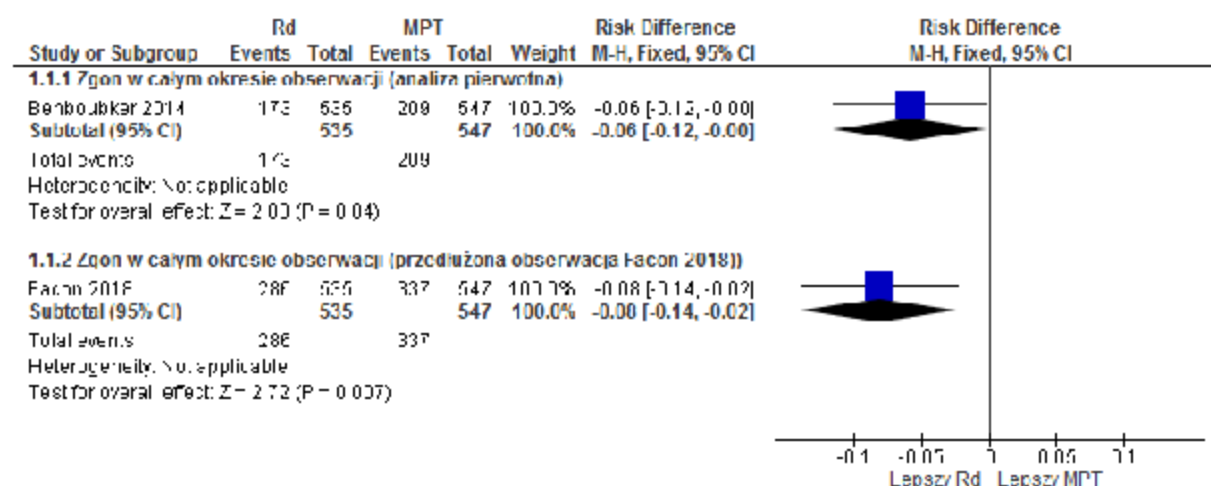
Punkt końcowy	Liczba badań	$N_i/N_k$	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon w całym okresie obserwacji (mediana 37 mies.)	1	535/547	0,77 [0,60; 0,99]	0,04	-0,06 [-0,12; -0,002]	0,04	18 [9; 52,9]
Zgon w całym okresie obserwacji (mediana 67 mies.)	1	535/547	0,72 [0,56; 0,91]	0,007	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,007	13 [8; 44]
Przeżycie po 3 latach (analiza pierwotna)*	1	535/547	1,44 [1,12; 1,85]	0,005	0,08 [0,02; 0,14]	0,005	13 [8; 41]
Przeżycie po 4 latach (analiza pierwotna)*	1	535/547	1,39 [1,09; 1,76]	0,008	0,08 [0,02; 0,14]	0,008	13 [8; 47]
Przeżycie po 4 latach (przedłużona obserwacja)**	1	535/547	1,44 [1,13; 1,83]	0,003	0,09 [0,03; 0,15]	0,003	12 [7; 33]
Przeżycie po 4 latach (przedłużona obserwacja)***	1	535/547	1,35 [1,06; 1,71]	0,02	0,07 [0,01; 0,13]	0,02	13 [7; 70]

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014); \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016); \*\*\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy (publikacja Facon 2018).

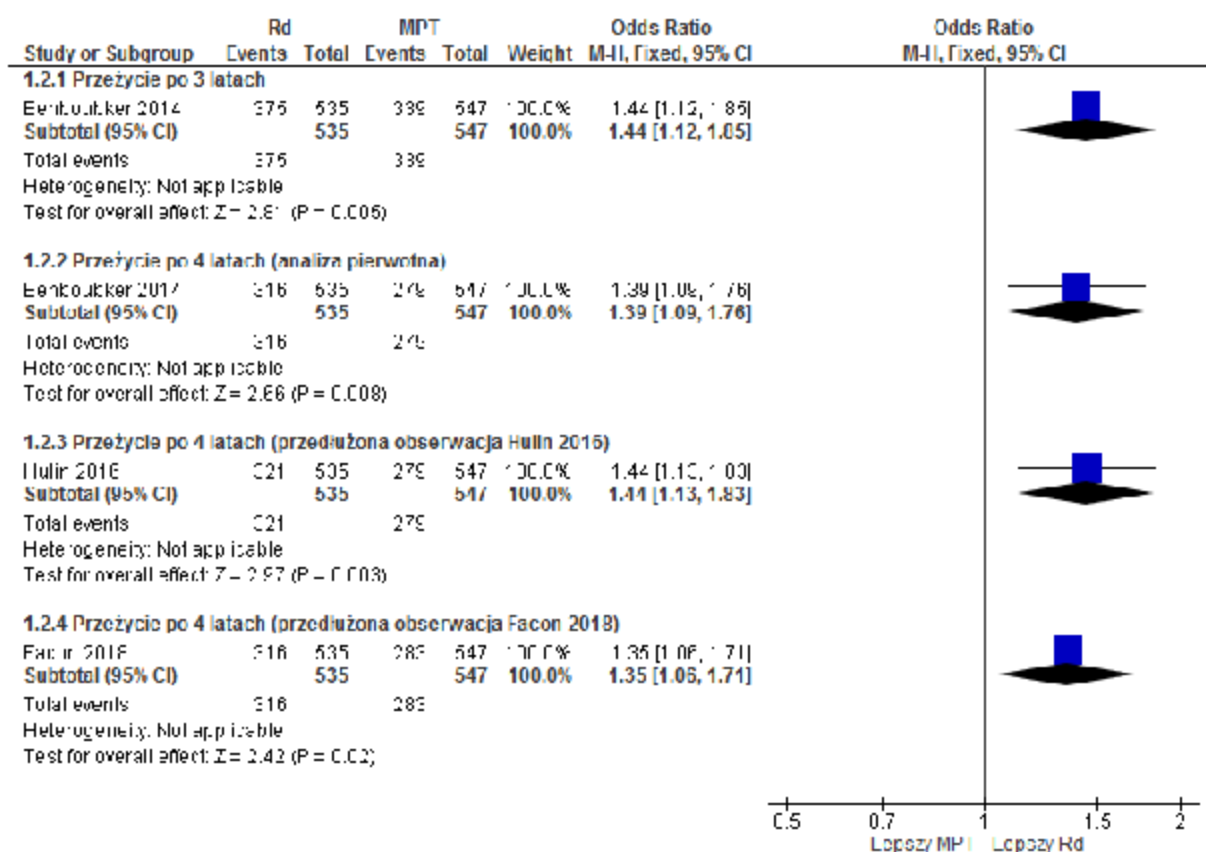
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zgon w całym okresie obserwacji (OR).



Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zgony w całym okresie obserwacji (RD).

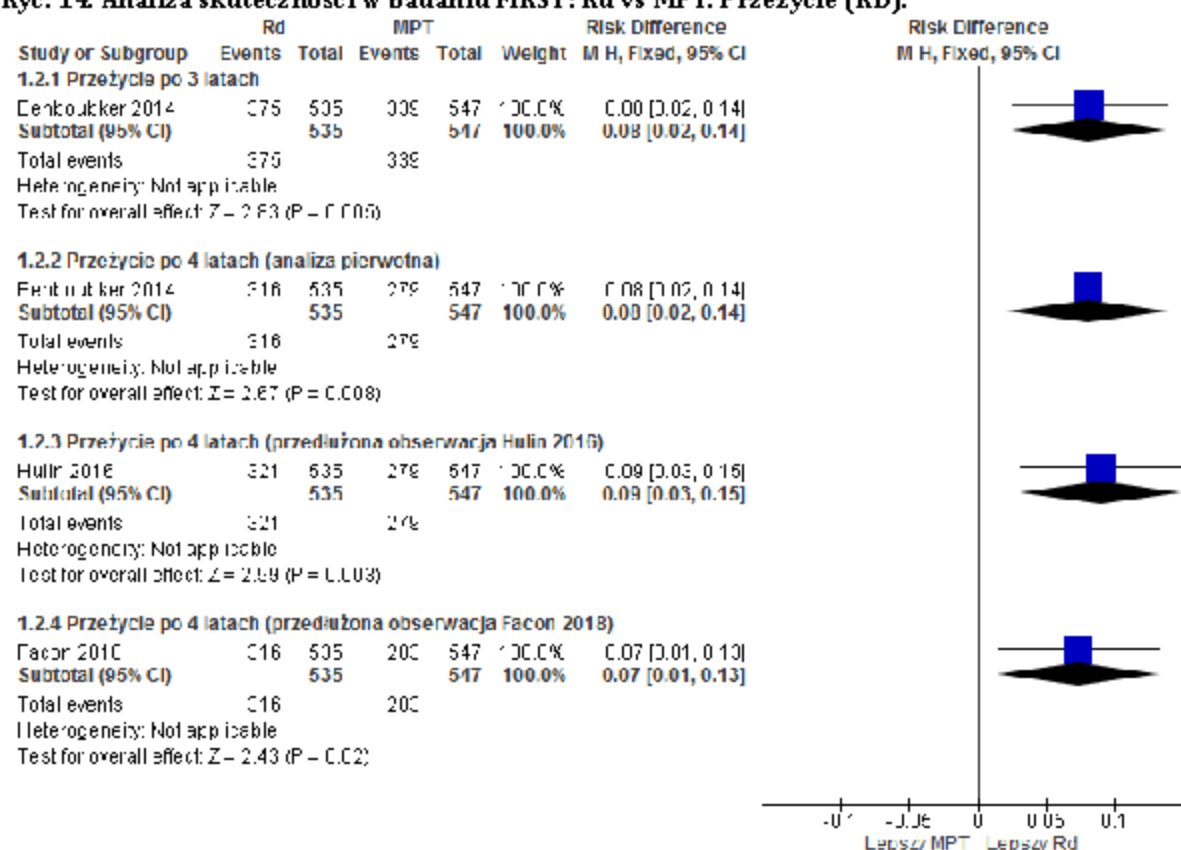


Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie (OR).





Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie (RD).



### 5.1.2.1 Subpopulacje

Analiza w podgrupach po 37 miesiącach obserwacji wykazała lepsze wyniki dotyczące przeżycia całkowitego u chorych bez ciężkiej niewydolności nerek (CrCl 30-50 ml/min: HR=0,81 [95%CI: 0,55; 1,18], p=ns; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,79 [95%CI: 0,57; 1,08], p=ns; CrCl≥80 ml/min: HR=0,59 [95%CI: 0,36; 0,97], p<0,05) niż u chorych z ciężką niewydolnością (CrCl<30 ml/min: HR=1,03 [95%CI: 0,60; 1,77], p=ns; patrz poniższy rysunek).

Przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (patrz poniższa tabela):

- mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca:
  - CrCl 30-50 ml/min: HR=0,83 [95%CI: 0,58; 1,18], p=ns; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,73 [95%CI: 0,55; 0,97], p<0,05; CrCl≥80 ml/min: HR=0,59 [95%CI: 0,38; 0,91], p<0,05; CrCl<30 ml/min: HR=0,92 [95%CI: 0,55; 1,53], p=ns;
- mediana okresu obserwacji 67 miesięcy:
  - CrCl 30-50 ml/min: HR=0,82 [95%CI: 0,61; 1,12], p=ns; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,75 [95%CI: 0,59; 0,96], p<0,05; CrCl≥80 ml/min: HR=0,66 [95%CI: 0,46; 0,94], p<0,05; CrCl<30 ml/min: HR=1,20 [95%CI: 0,76; 1,92], p=ns.

Po 37 miesiącach obserwacji u chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) obserwowano lepsze wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (HR=0,67 [95%CI: 0,47; 0,95],  $p<0,05$ ) niż u chorych z mutacjami (mutacja t(4;14), t(14;16) lub del 17p: HR=1,07 [95%CI: 0,61; 1,85],  $p=ns$ ; patrz poniższy rysunek). Podobne wyniki obserwowano dla przedłużonej obserwacji chorych (chorzy bez mutacji: mediana OS 69,9 mies. vs 53,6 mies., HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,91],  $p<0,05$ , chorzy z mutacjami: mediana OS 29,3 mies. vs 35,5 mies., HR=0,92 [95%CI: 0,58; 1,46],  $p=ns$ ; patrz poniższa tabela).

Obserwowano mniejszą korzyść ze stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak obecność mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) lub ciężka niewydolność nerek.

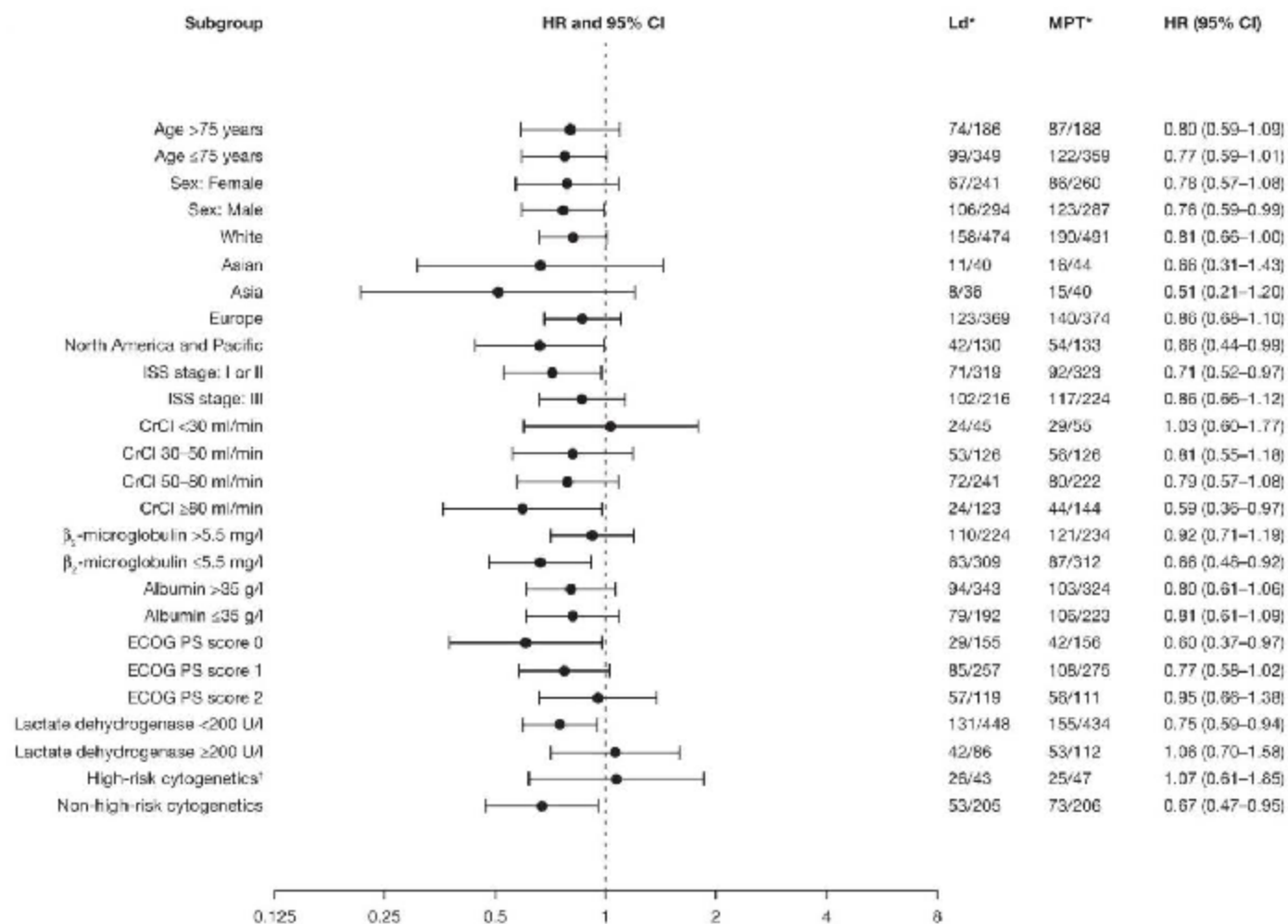
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w zależności od stopnia niewydolności nerek i ryzyka cytogenetycznego.

**Tab. 44. Analiza subpopulacji w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie całkowite.**

Subpopulacja	N <sub>1</sub> /N <sub>2</sub>	HR [95% CI]	p
<b>Mediana okresu obserwacji 37 mie s.</b>			
CrCl 30-50 ml/min	126/126	0,81 [0,55; 1,18]	ns
CrCl 50-80 ml/min	241/222	0,79 [0,57; 1,08]	ns
CrCl $\geq$ 80 ml/min	123/144	0,59 [0,36; 0,97]	<0,05
CrCl<30 ml/min*	45/55	1,03 [0,60; 1,77]	ns
Brak wysokiego ryzyka	205/206	0,67 [0,47; 0,95]	<0,05
Wysokie ryzyko cyto genetyczne**	43/47	1,07 [0,61; 1,85]	ns
<b>Mediana okresu obserwacji 45,5 mie s.</b>			
CrCl 30-50 ml/min	126/126	0,83 [0,58; 1,18]	ns
CrCl 50-80 ml/min	241/222	0,73 [0,55; 0,97]	<0,05
CrCl $\geq$ 80 ml/min	123/144	0,59 [0,38; 0,91]	<0,05
CrCl<30 ml/min*	45/55	0,92 [0,55; 1,53]	ns
<b>Mediana okresu obserwacji 67 mie s.</b>			
CrCl 30-50 ml/min	126/126	0,82 [0,61; 1,12]	ns
CrCl 50-80 ml/min	241/222	0,75 [0,59; 0,96]	<0,05
CrCl $\geq$ 80 ml/min	123/144	0,66 [0,46; 0,94]	<0,05
CrCl<30 ml/min*	45/55	1,20 [0,76; 1,92]	ns
Brak wysokiego ryzyka	205/206	0,69 [0,53; 0,91]	<0,05
Wysokie ryzyko cyto genetyczne**	43/47	0,92 [0,58; 1,46]	ns

\* ciężka niewydolność nerek; \*\* wysokie ryzyko cytogenetyczne (*high-risk cytogenetic profile*) zdefiniowano jako obecność mutacji t(4;14), t(14;16) lub del 17p.

Ryc. 15. Przeżycie całkowite w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Analiza subpopulacji chorych.



### 5.1.3 Czas do progresji choroby

Czas do progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (publikacja Benboubker 2014, mediana TTP: 32,5 mies. vs 23,9 mies.; HR=0,68,  $p<0,001$ ).

**Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas do progresji choroby.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	Rd, mies., mediana [95% CI]	MPT, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
TTP po 37 mies.	535/547	32,5 [bd]	23,9 [bd]	bd	0,68 [bd]	<0,001

### 5.1.4 Czas do niepowodzenia leczenia

W publikacji Benboubker 2014 (mediana okresu obserwacji 37 miesięcy) wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas do niepowodzenia leczenia w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (mediana TTF: 16,9 mies. vs 14,1 mies.; HR=0,77,  $p<0,001$ ).

**Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas do niepowodzenia leczenia.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	Rd, mies., mediana [95% CI]	MPT, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
TTF po 37 mies.	535/547	16,9 [bd]	14,1 [bd]	bd	0,77 [bd]	<0,001

### 5.1.5 Czas do II linii leczenia

Czas do II linii leczenia był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (publikacja Benboubker 2014, mediana: 39,1 mies. vs 26,7 mies.; HR=0,66,  $p<0,001$ ; publikacja Hulin 2016, mediana: 36,9 mies. vs 26,7 mies.; HR=0,64 [95%CI: 0,55; 0,76],  $p<0,05$ ; publikacja Facon 2018, mediana 36,7 mies. vs 26,7 mies.; HR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,73],  $p<0,05$ ).

**Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas do II linii leczenia.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	Rd, mies., mediana [95% CI]	MPT, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Po 37 mies.	535/547	39,1 [bd]	26,7 [bd]	bd	0,66 [bd]	<0,001

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	Rd, mies., mediana [95% CI]	MPT, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Po 45,5 mies.	535/547	36,9 [bd]	26,7 [bd]	bd	0,64 [0,55; 0,76]	<0,05
Po 67 mies.	535/547	36,7 [bd]	26,7 [bd]	bd	0,63 [0,54; 0,73]	<0,05

### 5.1.5.1 Subpopulacje

Analiza w podgrupach po 45,5 miesiąca obserwacji wykazała lepsze wyniki dotyczące czasu do rozpoczęcia II linii leczenia u chorych bez ciężkiej niewydolności nerek (CrCl 30-50 ml/min: HR=0,55 [95%CI: 0,39; 0,78], p<0,05; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,66 [95%CI: 0,52; 0,84], p<0,05; CrCl≥80 ml/min: HR=0,66 [95%CI: 0,47; 0,92], p<0,05) niż u chorych z ciężką niewydolnością (CrCl<30 ml/min: HR=0,74 [95%CI: 0,42; 1,29], p=ns).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki czasu do II linii leczenia w zależności od stopnia niewydolności nerek.

**Tab. 48. Analiza subpopulacji w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas do II linii leczenia.**

Subpopulacja	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	HR [95% CI]	p
<b>Mediana okresu obserwacji 45,5 mies.</b>			
CrCl 30-50 ml/min	126/126	0,55 [0,39; 0,78]	<0,05
CrCl 50-80 ml/min	241/222	0,66 [0,52; 0,84]	<0,05
CrCl≥80 ml/min	123/144	0,66 [0,47; 0,92]	<0,05
CrCl<30 ml/min*	45/55	0,74 [0,42; 1,29]	ns

\* ciężka niewydolność nerek.

### 5.1.6 Chorzy otrzymujący II linię leczenia

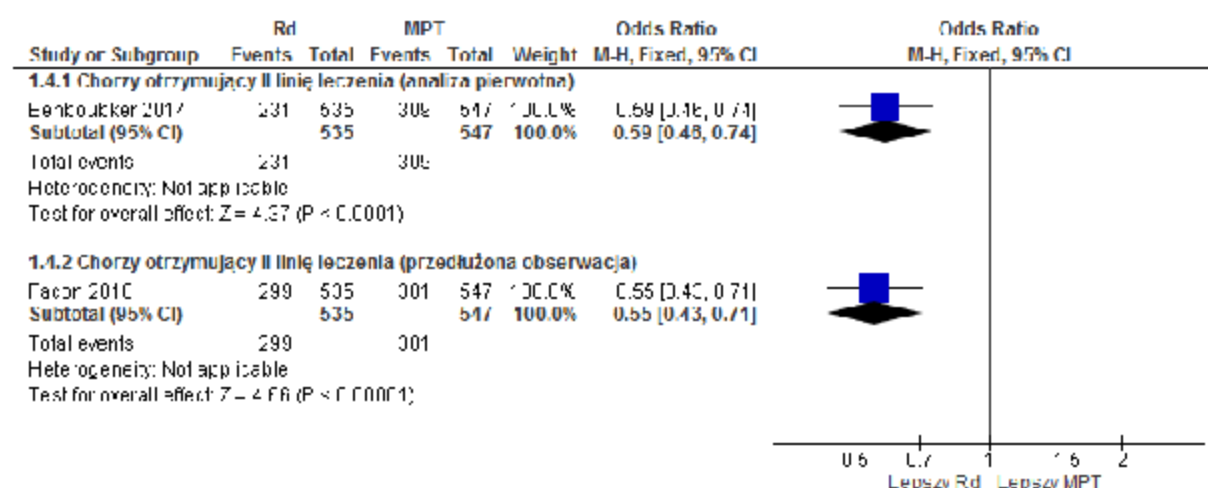
W badaniu FIRST wykazano istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych wymagających stosowania II linii leczenia w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (mediana okresu obserwacji 37 mies.: OR=0,59 [95%CI: 0,46; 0,74], p<0,0001; RD=-0,13 [95%CI: -0,19; -0,07], p<0,00001; NNT<sub>37mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 14]; mediana okresu obserwacji 67 mies.: OR=0,55 [95%CI: 0,43; 0,71], p<0,00001; RD=-0,14 [95%CI: -0,19; -0,08], p<0,00001; NNT<sub>67mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 13]).

**Tab. 49. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboukker 2014, Facon 2018): Rd vs MPT. Chorzy otrzymujący II linię leczenia.**

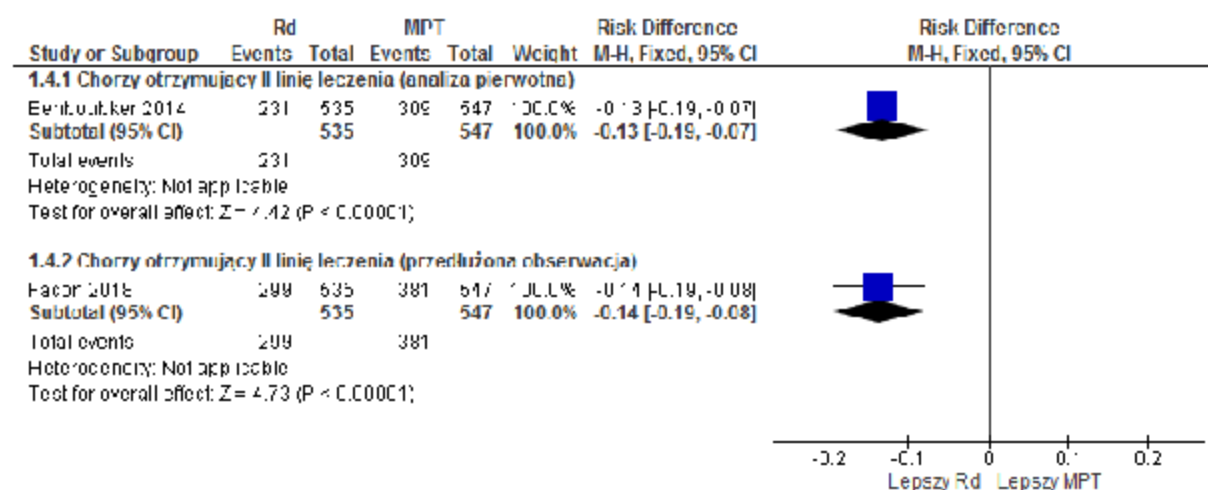
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy otrzymujący II linię leczenia (analiza pierwotna*)	1	535/547	0,59 [0,46; 0,74]	<0,0001	-0,13 [-0,19; -0,07]	<0,00001	8 [6; 14]
Chorzy otrzymujący II linię leczenia (przedłużona obserwacja**)	1	535/547	0,55 [0,43; 0,71]	<0,00001	-0,14 [-0,19; -0,08]	<0,00001	8 [6; 13]

\*mediana okresu obserwacji 37 mies.; \*\* mediana okresu obserwacji 67 mies.

**Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboukker 2014, Facon 2018): Rd vs MPT. Chorzy otrzymujący II linię leczenia (OR).**



Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014, Facon 2018): Rd vs MPT. Chorzy otrzymujący II linię leczenia (RD).



### 5.1.7 Przeżycie wolne od progresji choroby podczas stosowania II linii leczenia

W badaniu FIRST wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji podczas stosowania II linii leczenia w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (analiza pierwotna - mediana okresu obserwacji 37 mies.: mediana PFS 42,9 mies. vs 36,3 mies.; HR=0,78, p=0,005; przedłużona obserwacja - mediana okresu obserwacji 67 mies.: mediana PFS 42,9 mies. vs 35,0 mies., HR=0,74 [95% CI: 0,64; 0,85], p<0,05).

Tab. 50. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas do niepowodzenia leczenia.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	Rd, mies., mediana [95% CI]	MPT, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Po 37 mies.	535/547	42,9 [bd]	36,3 [bd]	bd	0,78 [bd]	0,005
Po 67 mies.	535/547	42,9 [bd]	35,0 [bd]	bd	0,74 [0,64; 0,85]*	<0,05*

\* na podstawie abstraktu Belch 2019.

### 5.1.8 Odpowiedź na leczenie

W badaniu FIRST wykazano istotnie statystycznie większe odsetki chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w tym większy odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą i bardzo dobrą częściową w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem:

- publikacja Benboubker 2014, mediana okresu obserwacji 37 mies.: ogólna odpowiedź na leczenie: OR=1,83 [95%CI: 1,41; 2,37], p<0,00001; RD=0,13

[95%CI: 0,07; 0,18],  $p < 0,00001$ ;  $NNT_{37 \text{ mies.}} = 8$  [95%CI: 6; 14]; całkowita odpowiedź na leczenie:  $OR = 1,74$  [95%CI: 1,20; 2,52],  $p = 0,004$ ;  $RD = 0,06$  [95%CI: 0,02; 0,10],  $p = 0,003$ ;  $NNT_{37 \text{ mies.}} = 18$  [95%CI: 11; 52]; bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie:  $OR = 1,71$  [95%CI: 1,29; 2,28],  $p = 0,0002$ ;  $RD = 0,10$  [95%CI: 0,05; 0,15],  $p = 0,0002$ ;  $NNT_{37 \text{ mies.}} = 11$  [95%CI: 7; 22];

- publikacja Hulin 2016, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.: ogólna odpowiedź na leczenie:  $OR = 2,04$  [95%CI: 1,54; 2,70],  $p < 0,00001$ ;  $RD = 0,13$  [95%CI: 0,08; 0,19],  $p < 0,00001$ ;  $NNT_{45,5 \text{ mies.}} = 8$  [95%CI: 6; 13]; całkowita odpowiedź na leczenie:  $OR = 1,97$  [95%CI: 1,42; 2,75],  $p < 0,0001$ ;  $RD = 0,09$  [95%CI: 0,05; 0,14],  $p < 0,0001$ ;  $NNT_{45,5 \text{ mies.}} = 11$  [95%CI: 8; 21]; bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie:  $OR = 1,65$  [95%CI: 1,23; 2,20],  $p = 0,0007$ ;  $RD = 0,09$  [95%CI: 0,04; 0,14],  $p = 0,0006$ ;  $NNT_{45,5 \text{ mies.}} = 12$  [95%CI: 8; 28]);
- publikacja Facon 2018, mediana okresu obserwacji 67 mies.: ogólna odpowiedź na leczenie:  $OR = 2,02$  [95%CI: 1,53; 2,68],  $p < 0,00001$ ;  $RD = 0,13$  [95%CI: 0,08; 0,18],  $p < 0,00001$ ;  $NNT_{67 \text{ mies.}} = 8$  [95%CI: 6; 13]; całkowita odpowiedź na leczenie:  $OR = 2,02$  [95%CI: 1,46; 2,79],  $p < 0,001$ ;  $RD = 0,10$  [95%CI: 0,05; 0,14],  $p < 0,0001$ ;  $NNT_{67 \text{ mies.}} = 11$  [95%CI: 7; 19]; bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie:  $OR = 1,62$  [95%CI: 1,21; 2,17],  $p = 0,001$ ;  $RD = 0,08$  [95%CI: 0,03; 0,13],  $p = 0,001$ ;  $NNT_{67 \text{ mies.}} = 13$  [95%CI: 8; 31]).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT (publikacja Benboubker 2014, mediana okresu obserwacji 37 mies.:  $OR = 0,89$  [95%CI: 0,69; 1,15],  $p = ns$ ;  $RD = -0,03$  [95%CI: -0,08; 0,03],  $p = ns$ ;  $NNT_{37 \text{ mies.}} = na$ ; publikacja Hulin 2016, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.:  $OR = 0,82$  [95%CI: 0,64; 1,06],  $p = ns$ ;  $RD = -0,04$  [95%CI: -0,10; 0,01],  $p = ns$ ;  $NNT_{45,5 \text{ mies.}} = na$ ; publikacja Facon 2018, mediana okresu obserwacji 67 mies.:  $OR = 0,81$  [95%CI: 0,63; 1,04],  $p = ns$ ;  $RD = -0,05$  [95%CI: -0,10; 0,01],  $p = ns$ ;  $NNT_{67 \text{ mies.}} = na$ ).

Stabilizacja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych MPT (publikacja Benboubker 2014, mediana okresu obserwacji 37 mies.: stabilizacja choroby:  $OR = 0,65$  [95%CI: 0,48; 0,86],  $p = 0,003$ ;  $RD = -0,08$  [95%CI: -0,13; -0,03],  $p = 0,003$ ;  $NNT_{37 \text{ mies.}} = na$ ; brak oceny:  $OR = 0,59$  [95%CI: 0,35; 0,98],  $p = 0,04$ ;  $RD = -0,03$  [95%CI: -0,06; -0,001],  $p = 0,04$ ;  $NNT_{37 \text{ mies.}} = 34$  [95%CI: 18; 686]; publikacja Hulin 2016, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.: stabilizacja choroby:  $OR = 0,52$  [95%CI: 0,37; 0,72],  $p < 0,0001$ ;  $RD = -0,09$  [95%CI: -0,13; -0,05],  $p < 0,0001$ ;  $NNT_{45,5 \text{ mies.}} = na$ ; brak oceny:  $OR = 0,59$  [95%CI: 0,36; 0,97],  $p = 0,04$ ;  $RD = -0,03$  [95%CI: -0,06; -0,002],  $p = 0,04$ ;  $NNT_{45,5 \text{ mies.}} = 32$  [95%CI: 17; 449]; publikacja Facon 2018, mediana okresu obserwacji 67 mies.: stabilizacja choroby:  $OR = 0,52$  [95%CI: 0,38; 0,73],  $p < 0,0001$ ;  $RD = -0,09$  [95%CI: -0,13; -0,04],  $p < 0,0001$ ;  $NNT_{67 \text{ mies.}} = na$ ; brak oceny:  $OR = 0,59$  [95%CI: 0,36; 0,97],  $p = 0,04$ ;  $RD = -0,03$  [95%CI: -0,06; -0,002],  $p = 0,04$ ;  $NNT_{67 \text{ mies.}} = 32$  [95%CI: 17; 449]).



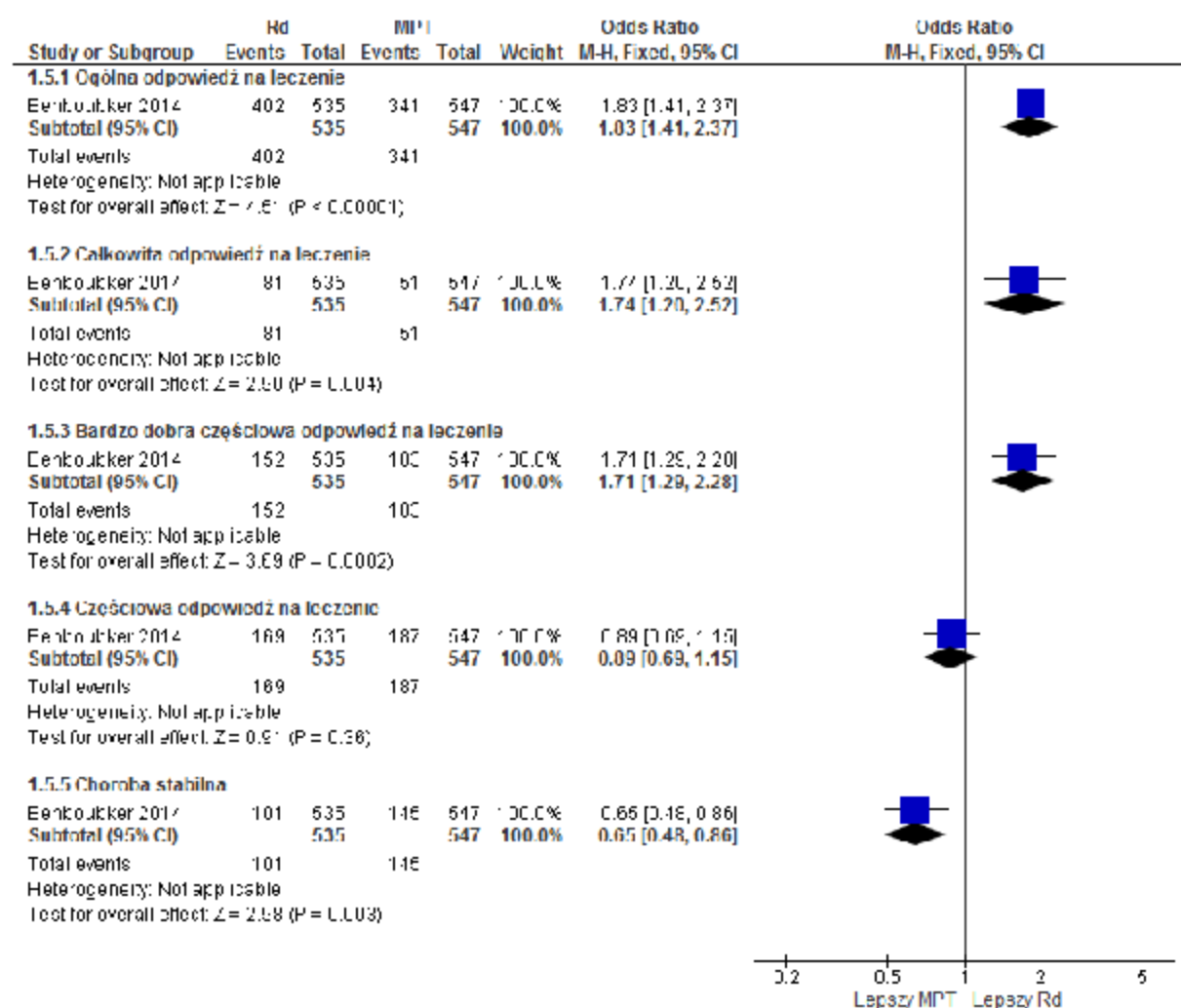
Progresję choroby obserwowano częściej w grupie chorych leczonych MPT (publikacja Benboubker 2014, mediana okresu obserwacji 37 mies.: OR=0,37 [95%CI: 0,15; 0,88], p=0,03; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,004], p=0,02; NNT<sub>37 mies.</sub>=47 [95%CI: 26; 283]; publikacja Hulin 2016, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.: OR=0,59 [95%CI: 0,27; 1,31], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNT<sub>45,5 mies.</sub>=na; publikacja Facon 2018, mediana okresu obserwacji 67 mies.: OR=0,59 [95%CI: 0,27; 1,31], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNT<sub>67 mies.</sub>=na).

**Tab. 51. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie.**

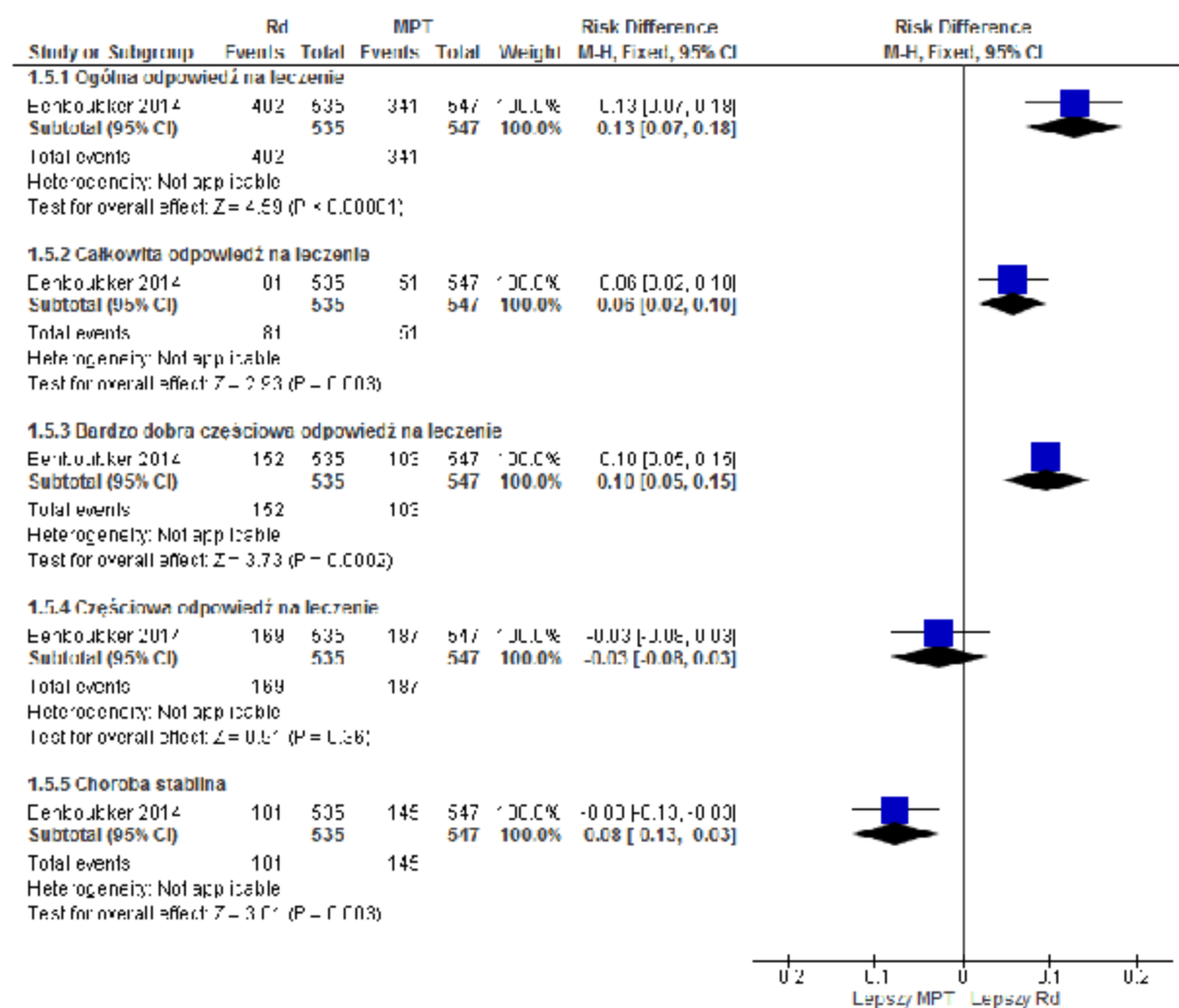
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Mediana okresu obserwacji 37 mies.							
Ogólna odpowiedź na leczenie	1	535 / 547	1,83 [1,41; 2,37]	<0,00001	0,13 [0,07; 0,18]	<0,00001	8 [6; 14]
Całkowita odpowiedź na leczenie	1	535 / 547	1,74 [1,20; 2,52]	0,004	0,06 [0,02; 0,10]	0,003	18 [11; 52]
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	1	535 / 547	1,71 [1,29; 2,28]	0,0002	0,10 [0,05; 0,15]	0,0002	11 [7; 22]
Częściowa odpowiedź na leczenie	1	535 / 547	0,89 [0,69; 1,15]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
Stabilizacja choroby	1	535 / 547	0,65 [0,48; 0,86]	0,003	-0,08 [-0,13; -0,03]	0,003	na
Progresja choroby	1	535 / 547	0,37 [0,15; 0,88]	0,03	-0,02 [-0,04; -0,004]	0,02	47 [26; 283]
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	1	535 / 547	0,59 [0,35; 0,98]	0,04	-0,03 [-0,06; -0,001]	0,04	34 [18; 686]
Mediana okresu obserwacji 45,5 mies.							
Ogólna odpowiedź na leczenie	1	535 / 547	2,04 [1,54; 2,70]	<0,00001	0,13 [0,08; 0,19]	<0,00001	8 [6; 13]
Całkowita odpowiedź na leczenie	1	535 / 547	1,97 [1,42; 2,75]	<0,00001	0,09 [0,05; 0,14]	<0,00001	11 [8; 21]

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	1	535 / 547	1,65 [1,23; 2,20]	0,0007	0,09 [0,04; 0,14]	0,0006	12 [8; 28]
Częściowa odpowiedź na leczenie	1	535 / 547	0,82 [0,64; 1,06]	ns	-0,04 [-0,10; 0,01]	ns	na
Stabilizacja choroby	1	535 / 547	0,52 [0,37; 0,72]	<0,0001	-0,09 [-0,13; -0,05]	<0,0001	na
Progresja choroby	1	535 / 547	0,59 [0,27; 1,31]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	1	535 / 547	0,59 [0,36; 0,97]	0,04	-0,03 [-0,06; -0,002]	0,04	32 [17; 449]
Mediana okresu obserwacji 67 mies.							
Ogólna odpowiedź na leczenie	1	535 / 547	2,02 [1,53; 2,68]	<0,00001	0,13 [0,08; 0,18]	<0,00001	8 [6; 13]
Całkowita odpowiedź na leczenie	1	535 / 547	2,02 [1,46; 2,79]	<0,001	0,10 [0,05; 0,14]	<0,0001	11 [7; 19]
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	1	535 / 547	1,62 [1,21; 2,17]	0,001	0,08 [0,03; 0,13]	0,001	13 [8; 31]
Częściowa odpowiedź na leczenie	1	535 / 547	0,81 [0,63; 1,04]	ns	-0,05 [-0,10; 0,01]	ns	na
Stabilizacja choroby	1	535 / 547	0,52 [0,38; 0,73]	<0,0001	-0,09 [-0,13; -0,04]	<0,0001	na
Progresja choroby	1	535 / 547	0,59 [0,27; 1,31]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	1	535 / 547	0,59 [0,36; 0,97]	0,04	-0,03 [-0,06; -0,002]	0,04	32 [17; 449]

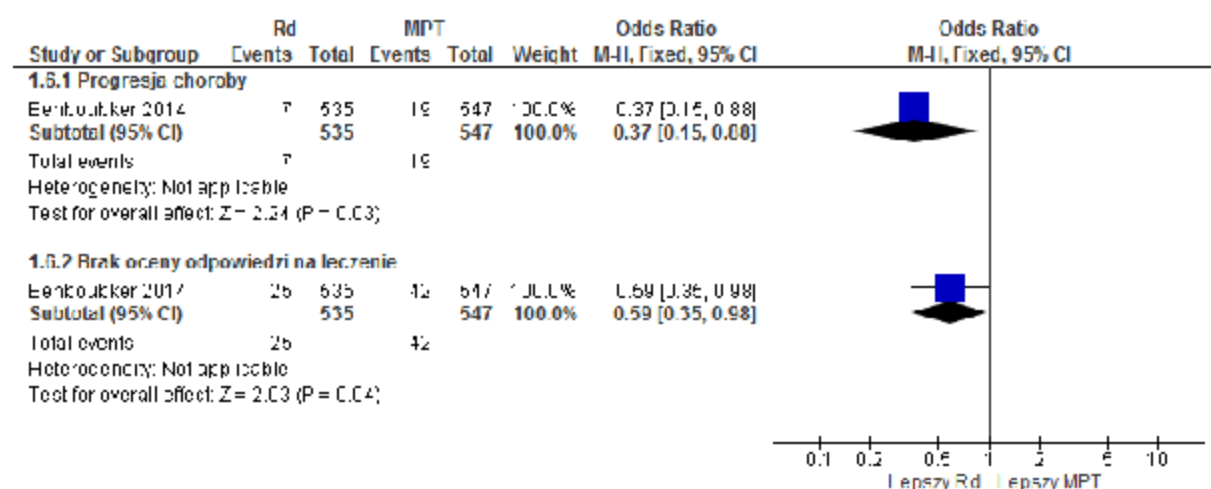
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie (OR).



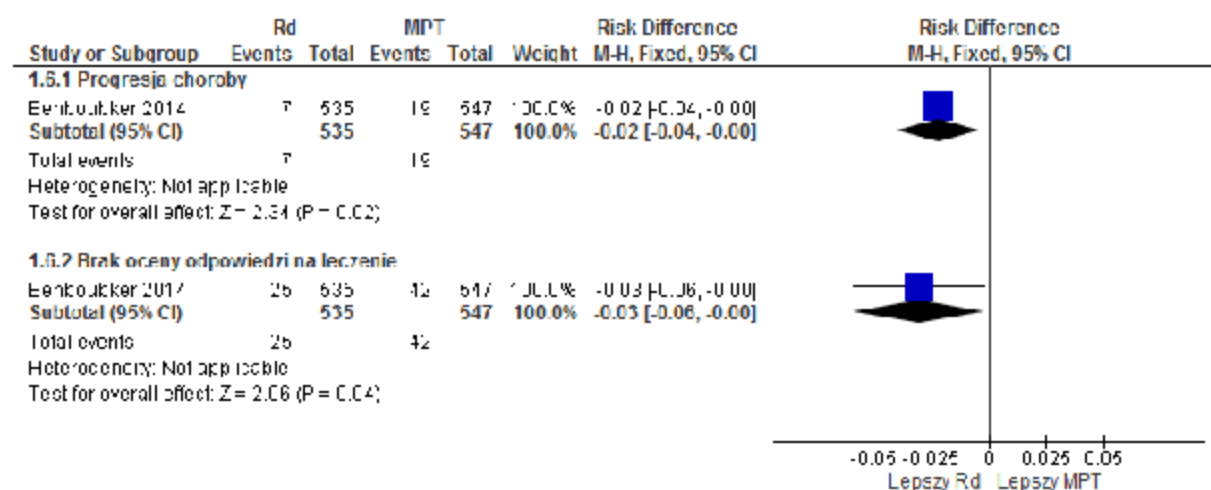
**Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboukter 2014): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie (RD).**



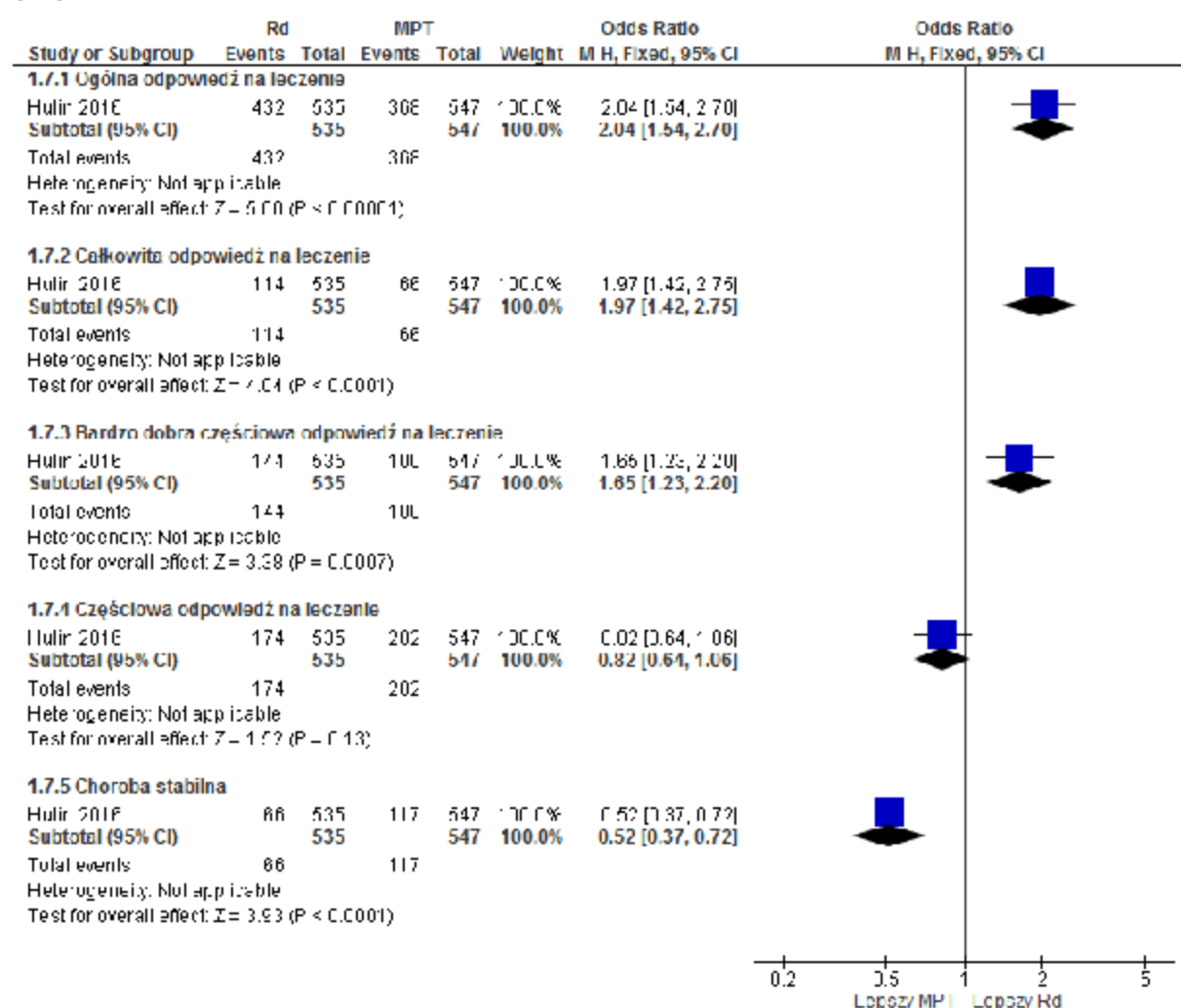
**Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboukter 2014): Rd vs MPT. Progresa choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (OR).**



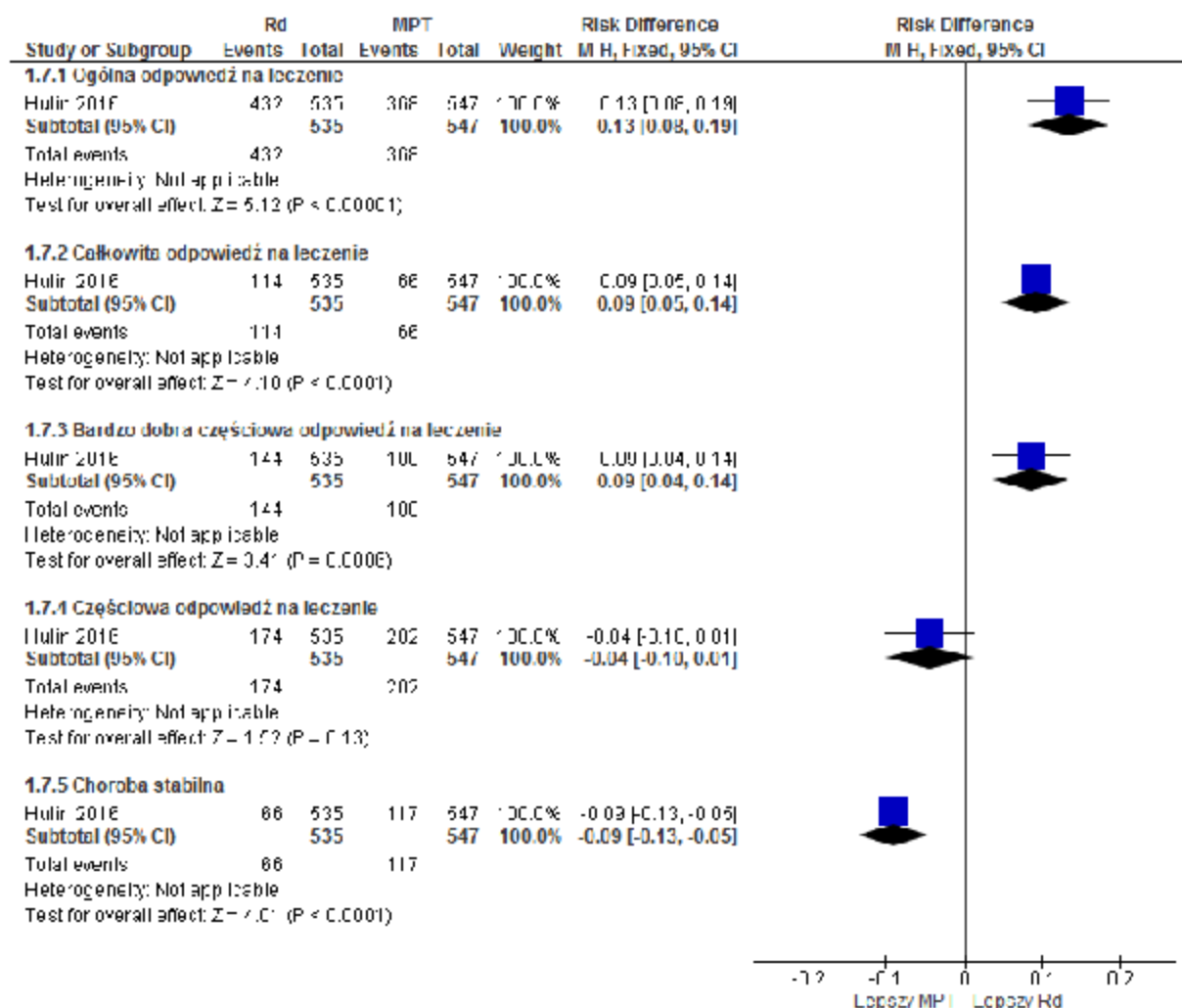
Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Progresa choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (RD).



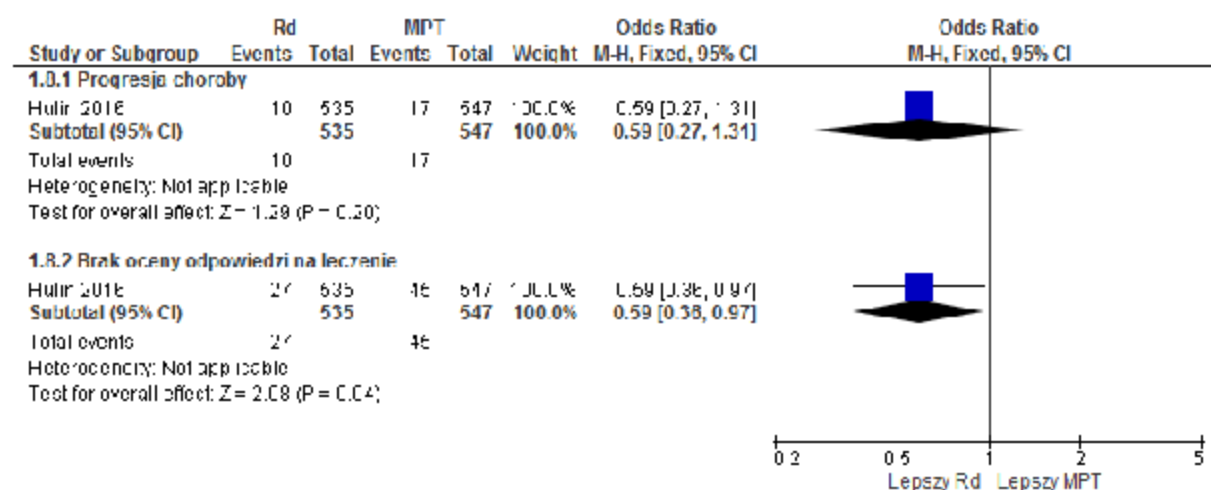
Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie (OR).



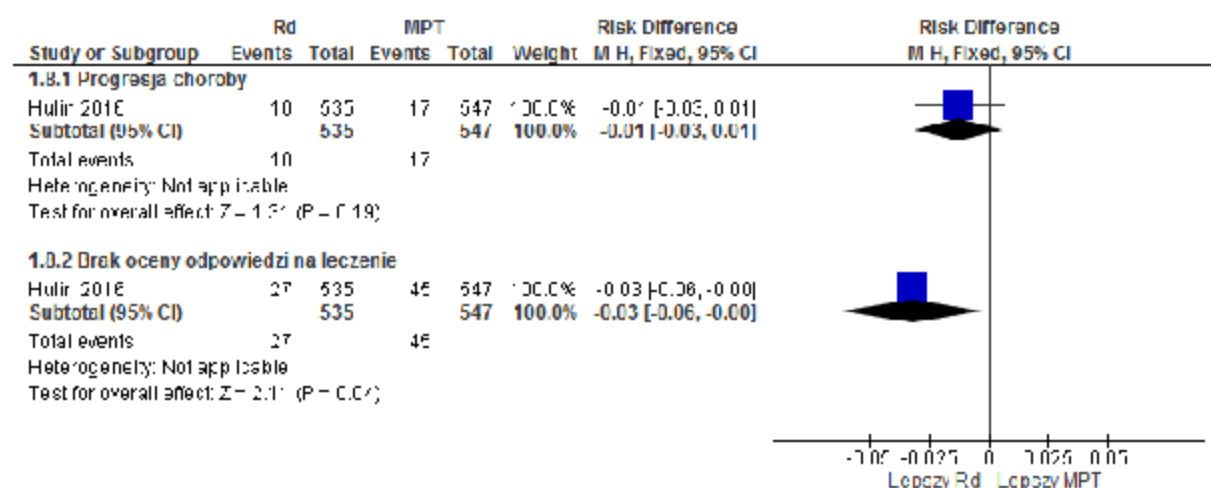
Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie (RD).



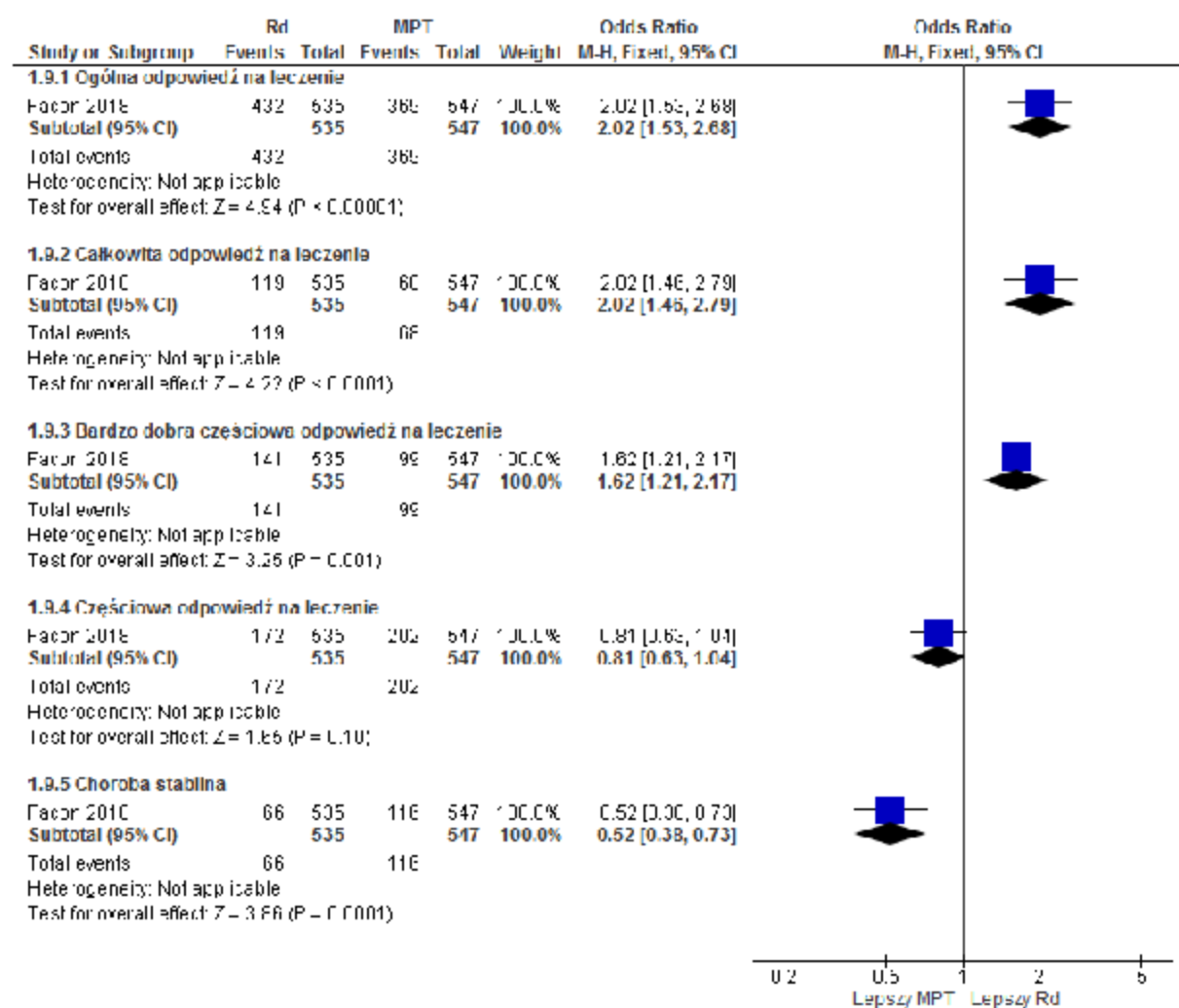
Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (OR).



Ryc. 25. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (RD).

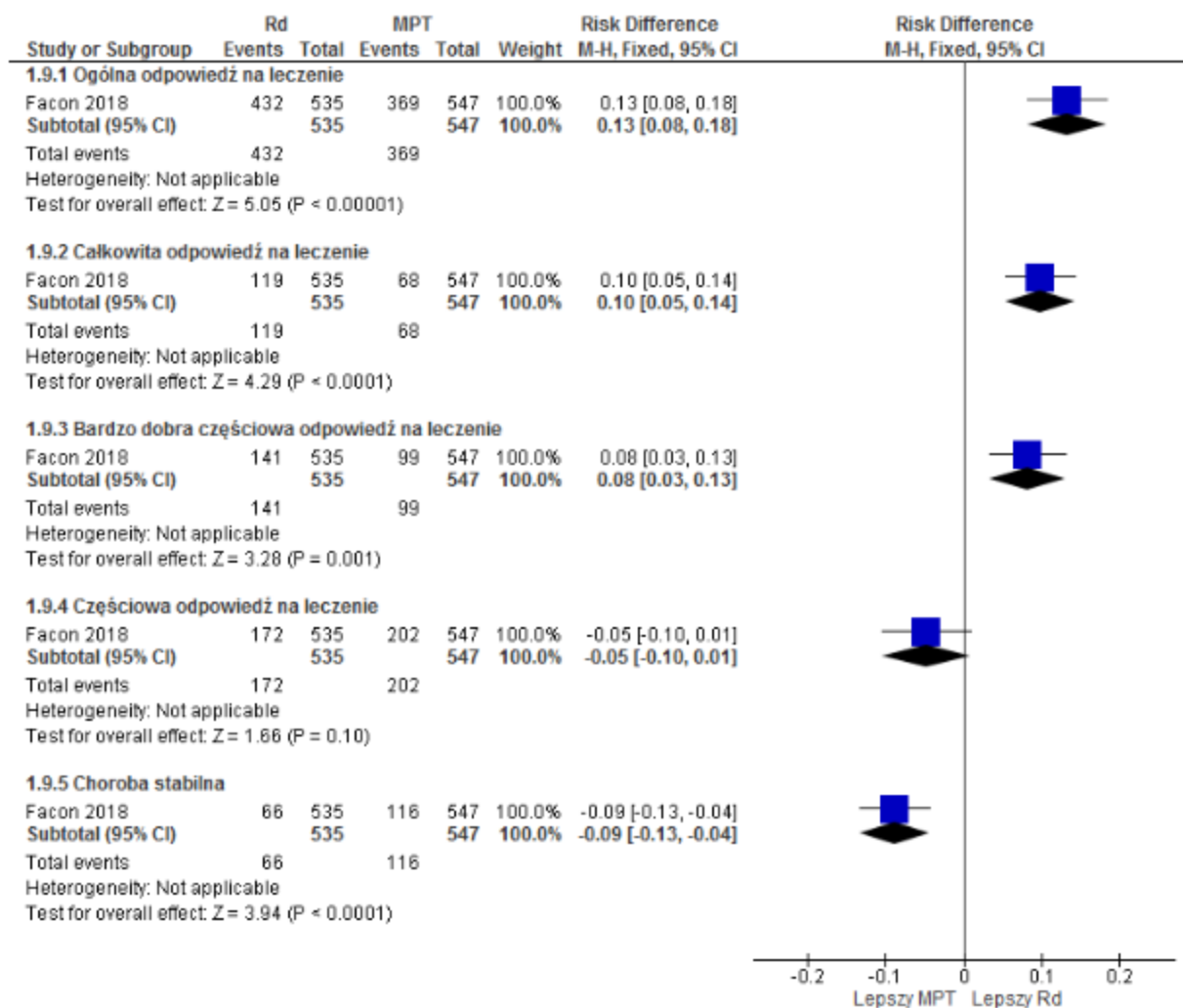


**Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie (OR).**

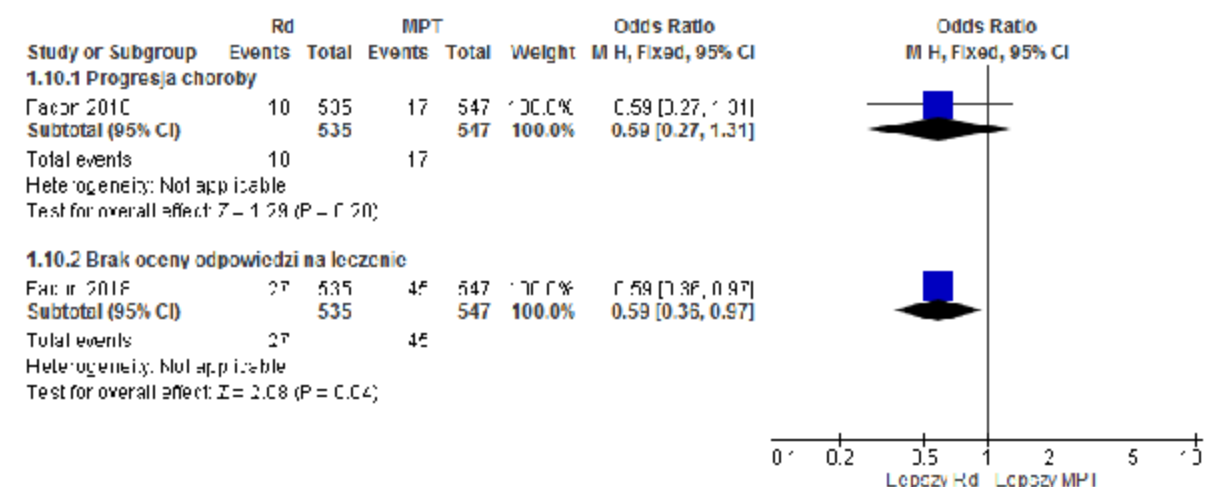




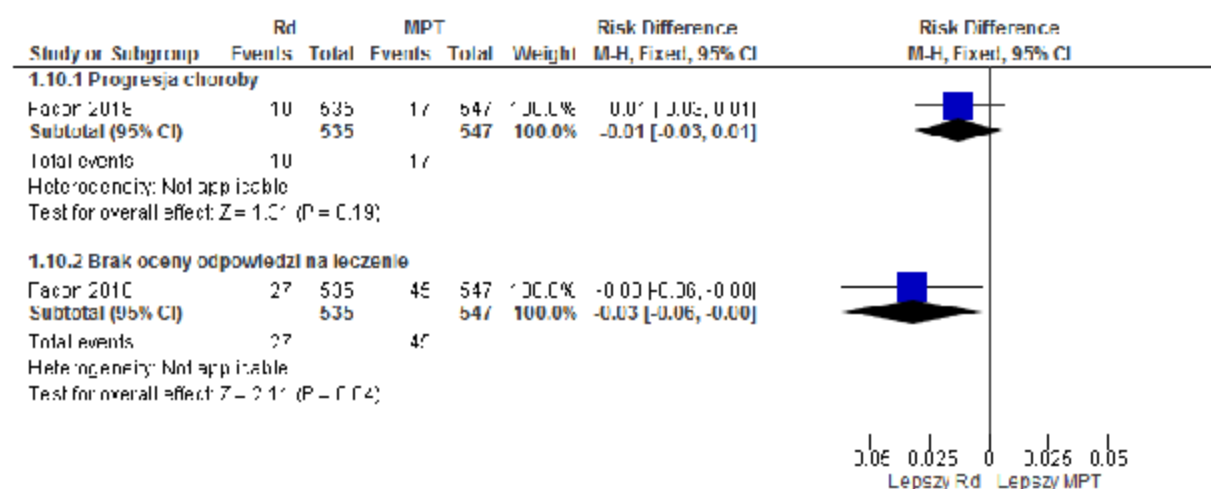
Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie (RD).



Ryc. 28. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Progresa choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (OR).



**Ryc. 29. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (RD).**



### 5.1.8.1 Subpopulacje

Analiza w podgrupach po 45,5 miesiąca obserwacji wykazała lepsze wyniki dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie u chorych bez ciężkiej niewydolności nerek (CrCl 30-50 ml/min: OR=3,96 [95%CI: 2,16; 7,23], p<0,05; CrCl 50-80 ml/min: OR=1,66 [95%CI: 1,08; 2,55], p<0,05; CrCl≥80 ml/min: OR=1,78 [95%CI: 0,97; 3,27], p=ns) niż u chorych z ciężką niewydolnością (CrCl<30 ml/min: OR=1,51 [95%CI: 0,67; 3,39], p=ns).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki odpowiedzi na leczenie w zależności od stopnia niewydolności nerek.

**Tab. 52. Analiza subpopulacji w badaniu FIRST (Dimopoulos 2016): Rd vs MPT. Ogólna odpowiedź na leczenie.**

Subpopulacja	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95% CI]	p
<b>Mediana okresu obserwacji 45,5 mies.</b>			
CrCl 30-50 ml/min	126/126	3,96 [2,16; 7,23]	<0,05
CrCl 50-80 ml/min	241/222	1,66 [1,08; 2,55]	<0,05
CrCl≥80 ml/min	123/144	1,78 [0,97; 3,27]	ns
CrCl<30 ml/min*	45/55	1,51 [0,67; 3,39]	ns

\* ciężka niewydolność nerek.

Analiza subpopulacji w publikacji Facon 2018 (mediana okresu obserwacji 67 miesięcy) wykazała lepsze wyniki dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie u chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) niż u chorych z mutacjami (bez mutacji: OR=1,75 [95%CI: 1,10; 2,77], p=0,02; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,02; NNT<sub>67 mies.</sub>=10 [95%CI: 6, 53]; z mutacjami: OR=1,55 [95%CI: 0,61; 3,95], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,10; 0,27], p=ns; NNT<sub>67 mies.</sub>=na).

**Tab. 53. Wyniki skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018). Odpowiedź na leczenie w subpopulacjach chorych z różnym ryzykiem cytogenetycznym.**

Punkt końcowy	Brak wysokiego ryzyka		Wysokie ryzyko cytogenetyczne*	
	Rd, N=205, n (%)	MPT, N=206, n (%)	Rd, N=43, n (%)	MPT, N=47, n (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie	166 (81)	146 (71)	33 (77)	32 (68)
Całkowita odpowiedź na leczenie	43 (21)	35 (17)	5 (12)	0 (0)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	58 (28)	45 (22)	8 (19)	5 (11)
Częściowa odpowiedź na leczenie	65 (32)	66 (32)	20 (47)	27 (57)
Stabilizacja choroby	26 (13)	37 (18)	6 (14)	11 (23)
Progresja choroby	4 (2)	5 (2)	1 (2)	2 (4)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	9 (4)	18 (9)	3 (7)	2 (4)

\*wysokie ryzyko cytogenetyczne (*high-risk cytogenetic profile*) zdefiniowano jako obecność mutacji t(4;14), t(14;16) lub del 17p.

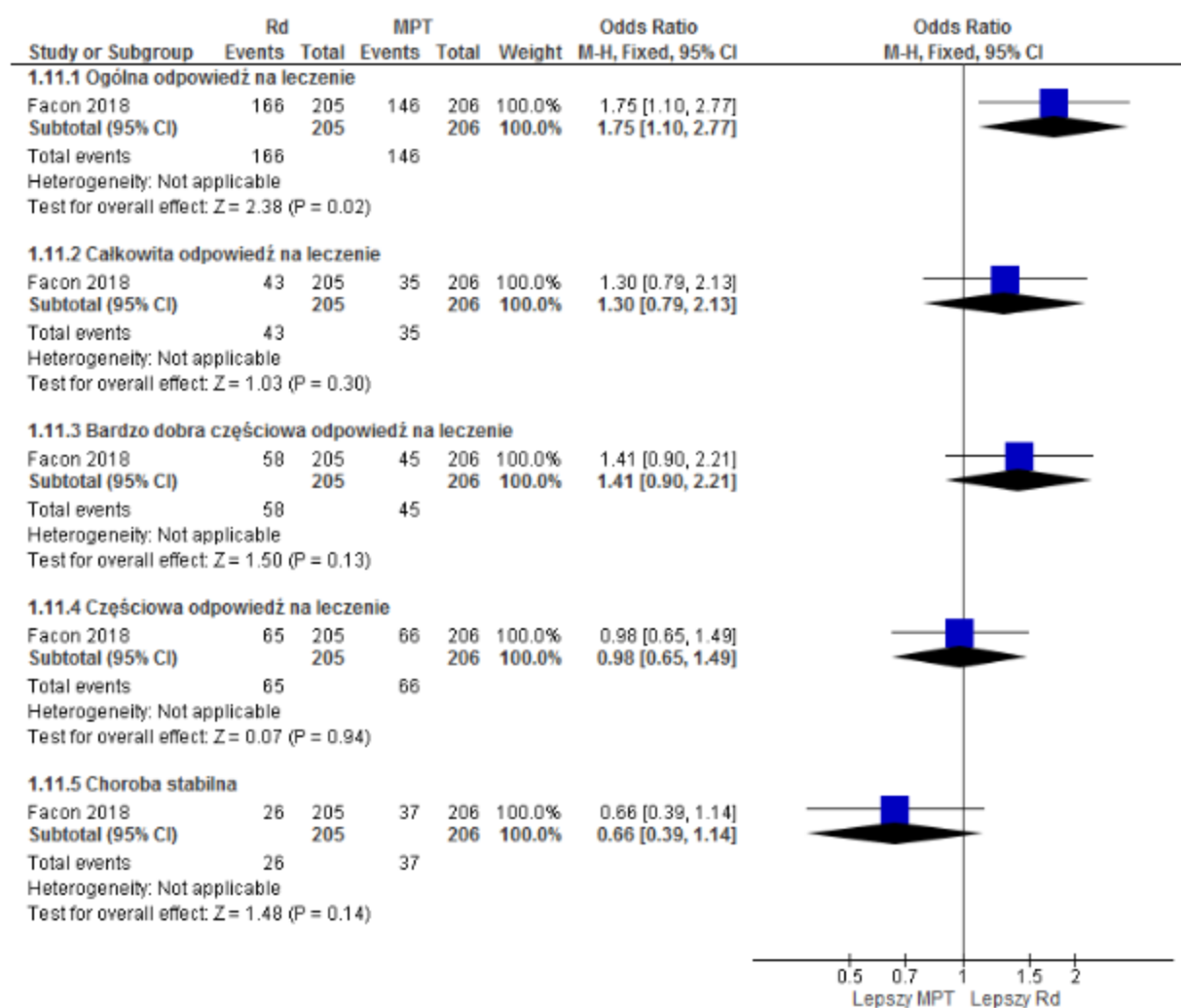
**Tab. 54. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie w subpopulacjach chorych z różnym ryzykiem cytogenetycznym.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Brak wysokiego ryzyka							
Ogólna odpowiedź na leczenie	1	205/206	1,75 [1,10; 2,77]	0,02	0,10 [0,02; 0,18]	0,02	10 [6, 53]
Całkowita odpowiedź na leczenie	1	205/206	1,30 [0,79; 2,13]	ns	0,04 [-0,04; 0,12]	ns	na
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	1	205/206	1,41 [0,90; 2,21]	ns	0,06 [-0,02; 0,15]	ns	na
Częściowa odpowiedź na leczenie	1	205/206	0,98 [0,65; 1,49]	ns	-0,00 [-0,09; 0,09]	ns	na
Stabilizacja choroby	1	205/206	0,66 [0,39; 1,14]	ns	-0,05 [-0,12; 0,02]	ns	na

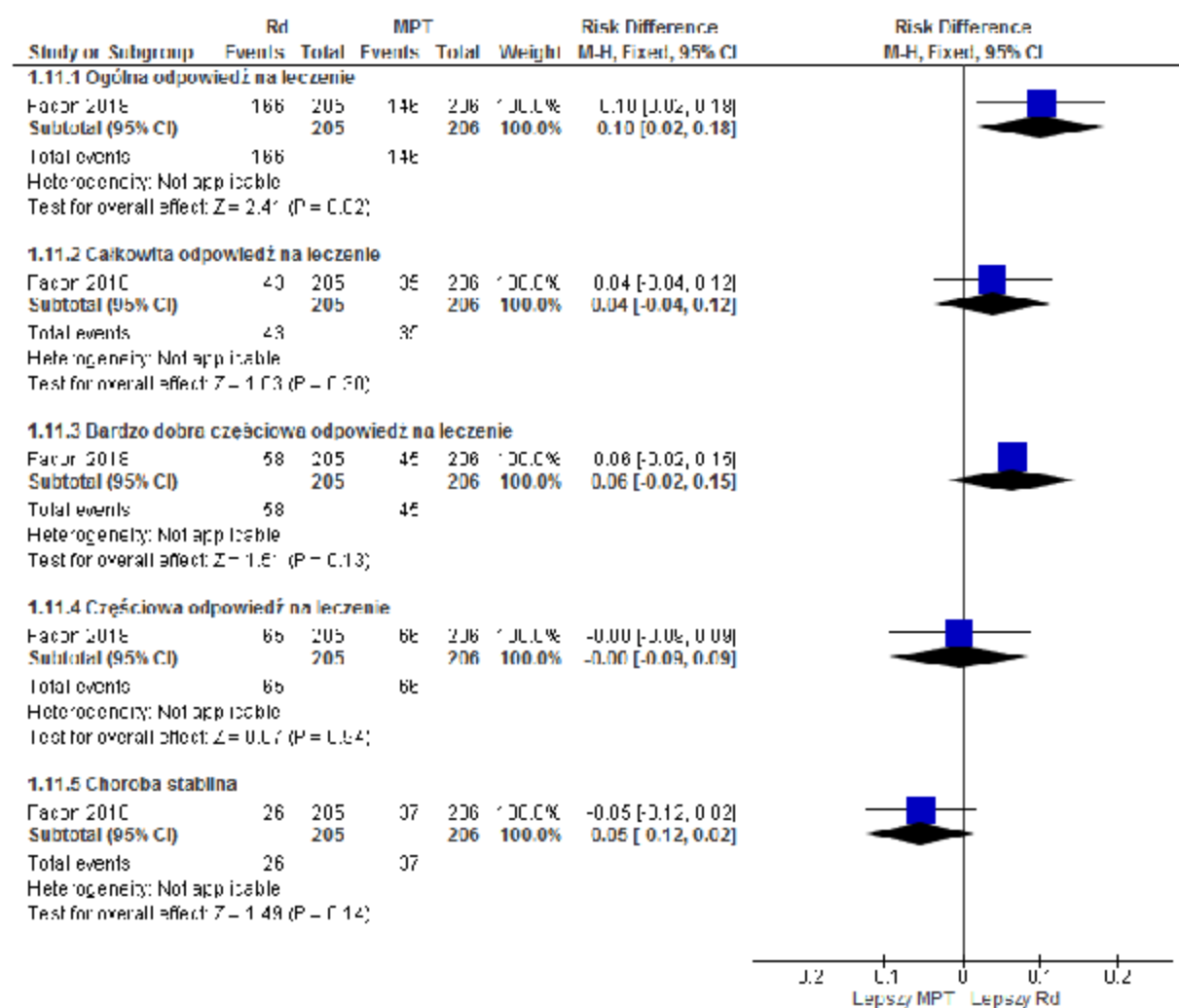
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Progresja choroby	1	205/206	0,80 [0,21; 3,02]	ns	-0,005 [-0,03; 0,02]	ns	na
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	1	205/206	0,48 [0,21; 1,09]	ns	-0,04 [-0,09; 0,004]	ns	na
Wysokie ryzyko cytogenetyczne*							
Ogólna odpowiedź na leczenie	1	43/47	1,55 [0,61; 3,95]	ns	0,09 [-0,10; 0,27]	ns	na
Całkowita odpowiedź na leczenie	1	43/47	13,57 [0,73; 253,17]	ns	0,12 [0,01; 0,22]	0,03	9 [5; 70]
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	1	43/47	1,92 [0,58; 6,40]	ns	0,08 [-0,07; 0,23]	ns	na
Częściowa odpowiedź na leczenie	1	43/47	0,64 [0,28; 1,48]	ns	-0,11 [-0,31; 0,10]	ns	na
Stabilizacja choroby	1	43/47	0,53 [0,18; 1,59]	ns	-0,09 [-0,25; 0,06]	ns	na
Progresja choroby	1	43/47	0,54 [0,05; 6,13]	ns	-0,02 [-0,09; 0,05]	ns	na
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	1	43/47	1,69 [0,27; 10,62]	ns	0,03 [-0,07; 0,12]	ns	na

\*wysokie ryzyko cytogenetyczne (*high-risk cytogenetic profile*) zdefiniowano jako obecność mutacji t(4;14), t(14;16) lub del 17p.

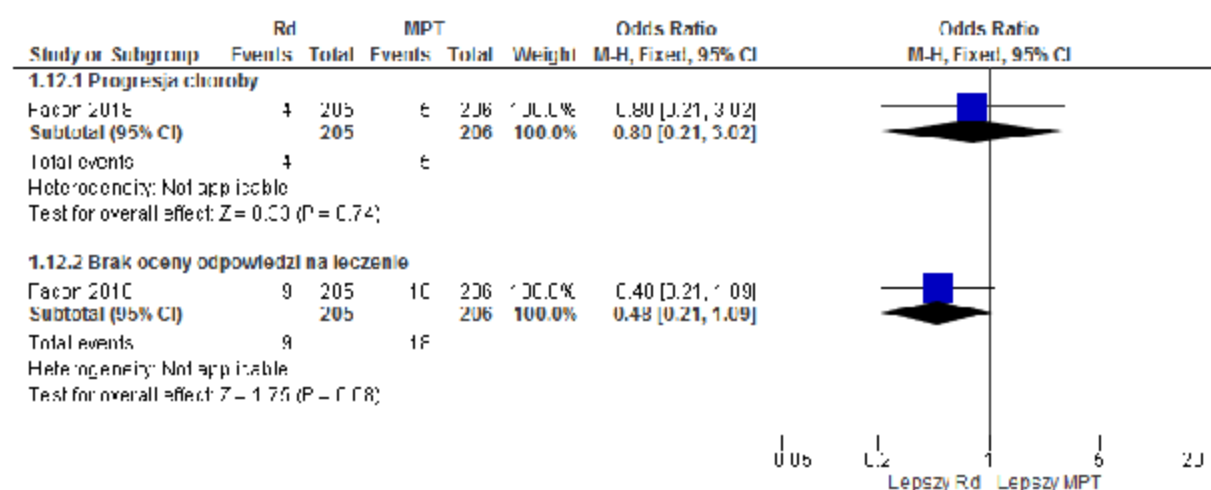
**Ryc. 30. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) (OR).**



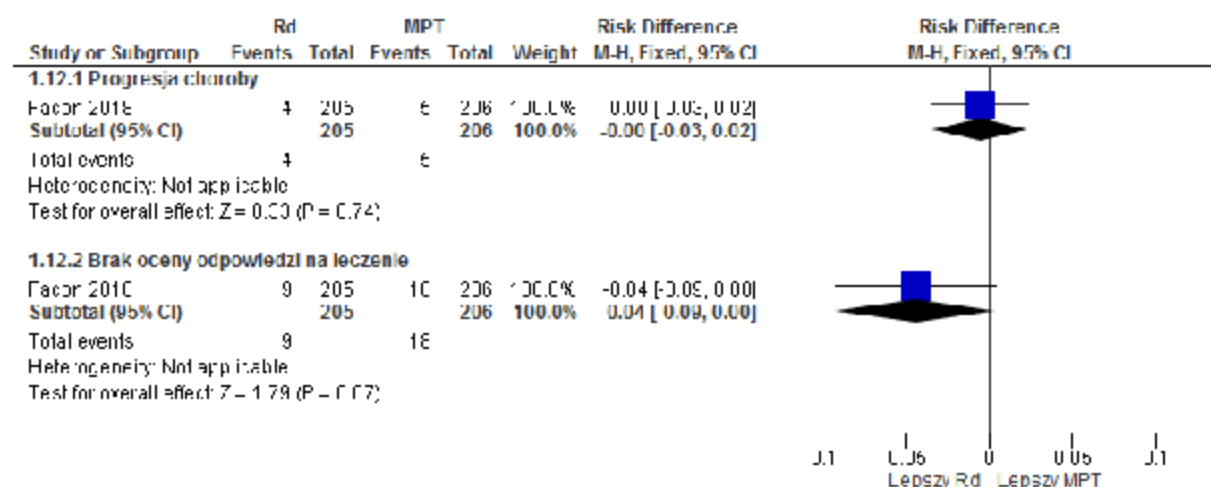
**Ryc. 31. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) (RD).**



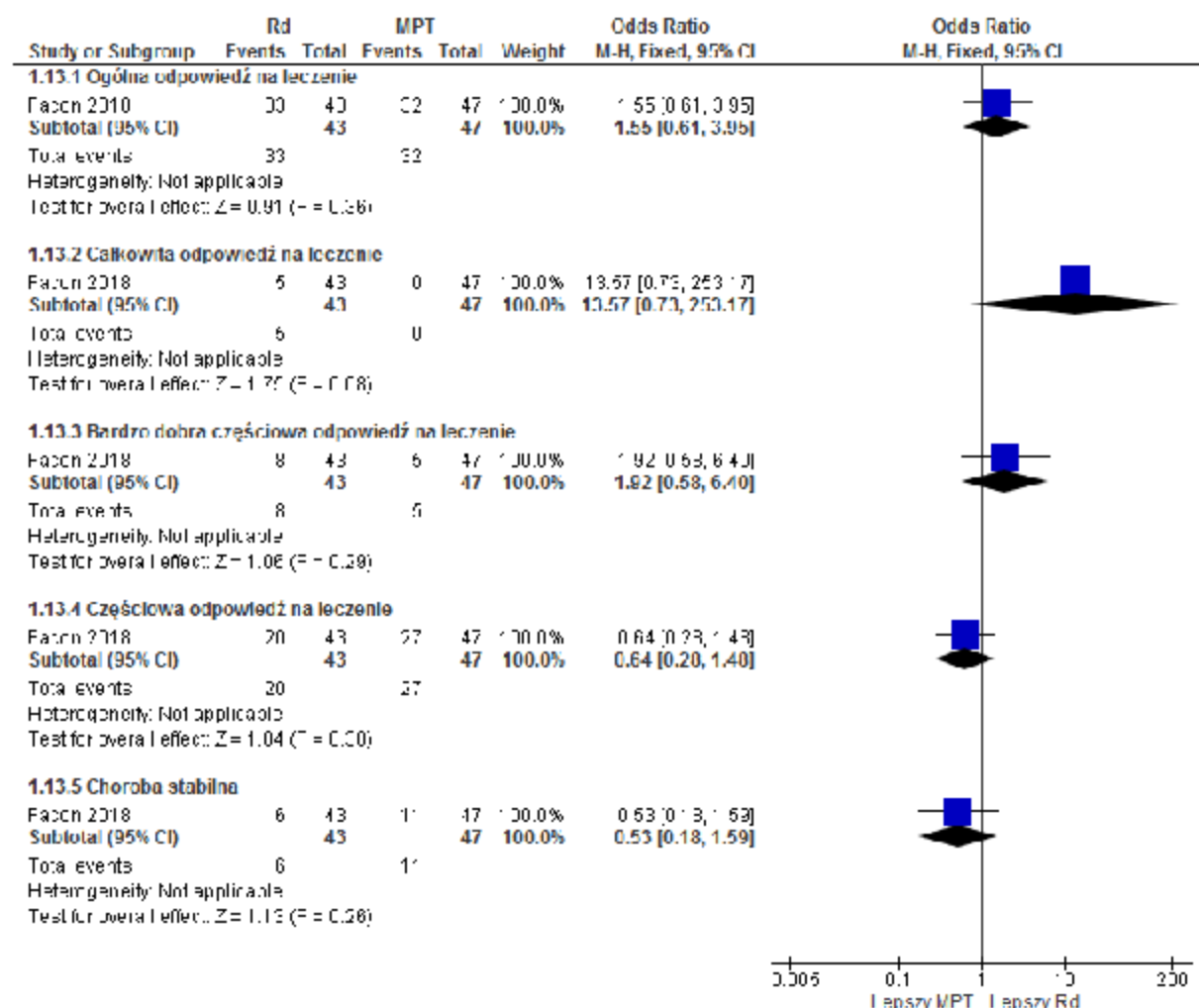
**Ryc. 32. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Progresa choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie w subpopulacji chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) (OR).**



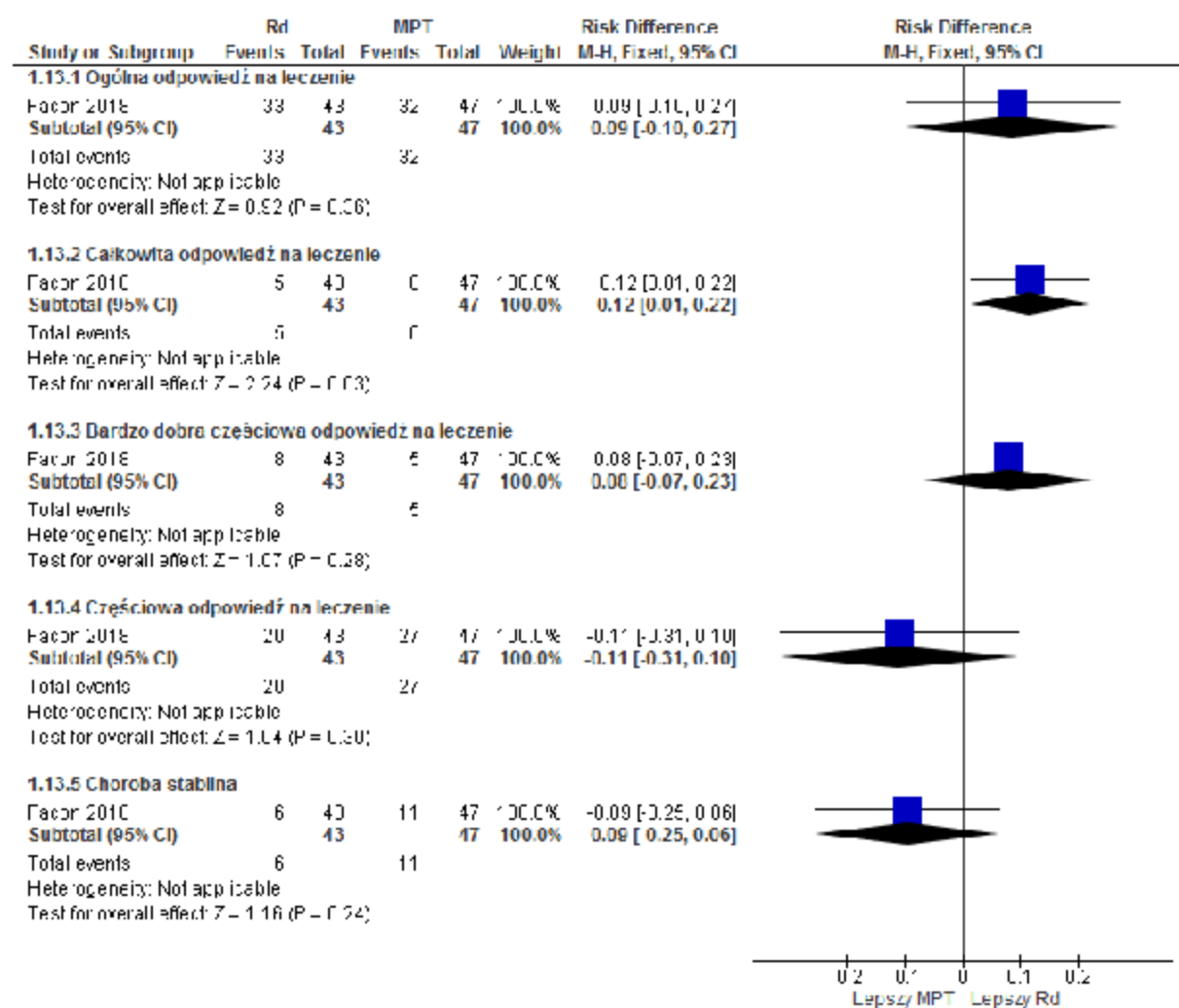
Ryc. 33. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie w subpopulacji chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) (RD).



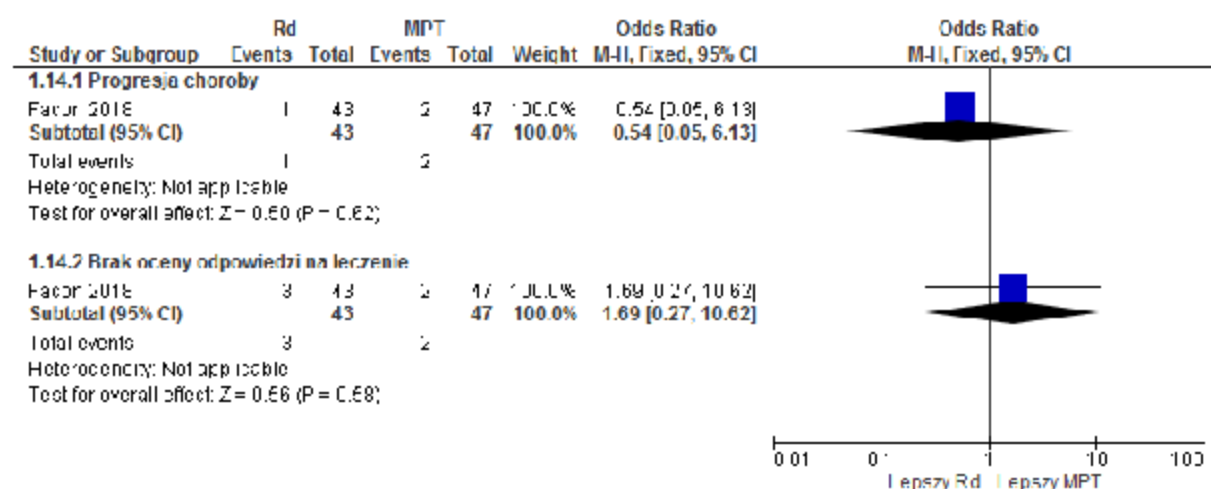
Ryc. 34. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16) (OR).



**Ryc. 35. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16) (RD).**

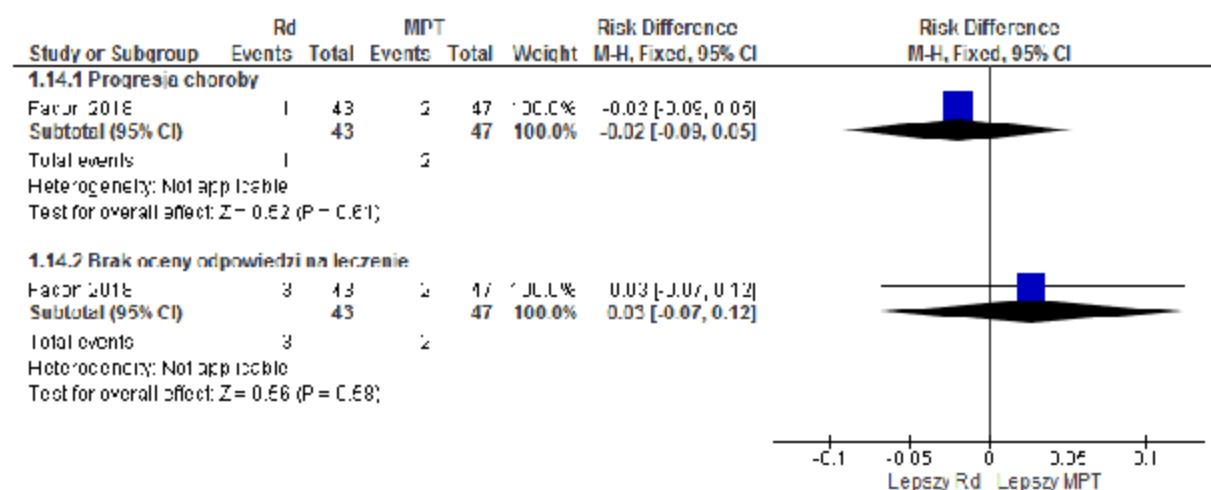


**Ryc. 36. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny o odpowiedzi na leczenie w subpopulacji chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16) (OR).**





Ryc. 37. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie w subpopulacji chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16) (RD).



### 5.1.9 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

W badaniu FIRST wykazano istotnie statystycznie krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (publikacja Benboubker 2014, mediana: 1,8 mies. vs 2,8 mies.,  $p < 0,001$ ; publikacja Hulin 2016, mediana: 2 mies. vs 3 mies.).

Tab. 55. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.\*

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	Rd, mies., mediana [95% CI]	MPT, mies., mediana [95% CI]	p
Po 37 mies.	402/341	1,8 [bd]	2,8 [bd]	<0,001
Po 45,5 mies.	432/368	2 [zakres: 1-22]	3 [zakres: 1-50]	bd

\*u chorych z przynajmniej częściową odpowiedzią na leczenie.

### 5.1.10 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy w porównaniu do obserwowanego w grupie chorych leczonych MPT (publikacja Benboubker 2014, mediana: 35,0 mies. vs 22,3 mies.; HR=0,63,  $p < 0,001$ ; publikacja Hulin 2016, mediana: 32 mies. vs 22 mies.; HR=0,60 [95%CI: 0,51; 0,72],  $p < 0,05$ ).

**Tab. 56. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.\***

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	Rd, mies., mediana [95% CI]	MPT, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Po 37 mies.	402/341	35,0 [bd]	22,3 [bd]	bd	0,63 [bd]	<0,001
Po 45,5 mies.	432/368	32 [26; 37]	22 [20; 25]	bd	0,60 [0,51; 0,72]	<0,05

\* u chorych z przynajmniej częściową odpowiedzią na leczenie.

### 5.1.11 Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o publikacje Benboubker 2014<sup>28</sup> i Delforge 2015.<sup>41</sup>

Ocenę jakości życia w badaniu FIRST przedstawiono przy pomocy kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 (ang. *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire*), EORTC QLQ- MY20 (ang. *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire – myeloma-specific module*) i Użyteczności Zdrowia wg EQ-5D (ang. *EQ-5D Health Utility value*). Kwestionariusze wypełniano na początku badania, po 1 cyklu leczenia, po 3, 6, 12 i 18 miesiącach terapii oraz po przerwaniu badania. Wyniki kwestionariuszy EORTC zostały przekształcone do zakresu 0-100 pkt. Zakres kwestionariusza EQ-5D wynosi od -0,594 do 1,000.

Do analizy wybrano 7 klinicznie istotnych domen: zdrowie ogólne, funkcjonowanie fizyczne, ból, zmęczenie (EORTC QLQ-C30), objawy choroby, skutki uboczne (EORTC QLQ- MY20) oraz użyteczność zdrowia (EQ-5D).

Minimalną istotną klinicznie różnicę (ang. *minimal important difference*, MID) przyjęto dla każdej z domen:

- zdrowie ogólne: MID=7 pkt;
- funkcjonowanie fizyczne: MID=9 pkt;
- ból: MID=12 pkt;
- zmęczenie: MID=10 pkt;
- objawy choroby: MID=10 pkt;
- skutki uboczne: MID=6 pkt.

Minimalną istotną klinicznie różnicę dla użyteczności zdrowia ocenianej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęto na 0,07 pkt.<sup>41</sup>

Dla funkcjonowania fizycznego i zdrowia ogólnego wyższy wynik kwestionariusza odzwierciedla lepszą jakość życia, natomiast dla bólu, zmęczenia, objawów choroby i skutków ubocznych lepszą jakość życia odzwierciedla wynik niższy.

W publikacji Benboubker 2014 przedstawiono wyniki opisowe jakości życia w 3 grupach oddzielnie (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowany do progresji

choroby, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowany przez 18 cykli, schemat MPT). Nie podano jednak wartości liczbowych.

W badaniu obserwowano poprawę ocen jakości życia względem wartości początkowych w analizowanych grupach (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i schemat MPT) dla prawie wszystkich punktów czasowych w 6 z 7 istotnych klinicznie domen ( $p \leq 0,05$  dla wszystkich punktów czasowych w przypadku oceny bólu i objawów choroby; dla miesięcy 3, 6, 12, 18 w przypadku oceny zdrowia ogólnego, funkcjonowania fizycznego, użyteczności zdrowia oraz dla miesięcy 6 i 12 dla lenalidomidu stosowanego do progresji choroby i schematu MPT w przypadku oceny zmęczenia). Dla domeny dotyczącej skutków ubocznych stosowanie MPT związane było z konsekwentnym i istotnym pogorszeniem oceny od wartości początkowej we wszystkich punktach czasowych ( $p \leq 0,05$ ). Wyniki dotyczące oceny skutków ubocznych były istotnie gorsze w grupie lenalidomidu stosowanego do progresji choroby po cyklu 1 oraz po 3 i 12 miesiącach leczenia ( $p \leq 0,05$ ). Progresja choroby związana była z pogorszeniem ocen wszystkich domen w obu grupach ( $p < 0,001$ ).<sup>2B</sup>

Otrzymane wyniki sugerują, że stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem do progresji choroby było związane z istotną klinicznie poprawą jakości życia. Wynik domeny dotyczącej skutków ubocznych był istotnie lepszy w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem do progresji choroby niż w grupie MPT. Poprawa jakości życia utrzymywała się do progresji choroby. Progresja choroby związana była z pogorszeniem jakości życia ocenianej w ramach analizowanych domen.<sup>2B</sup>

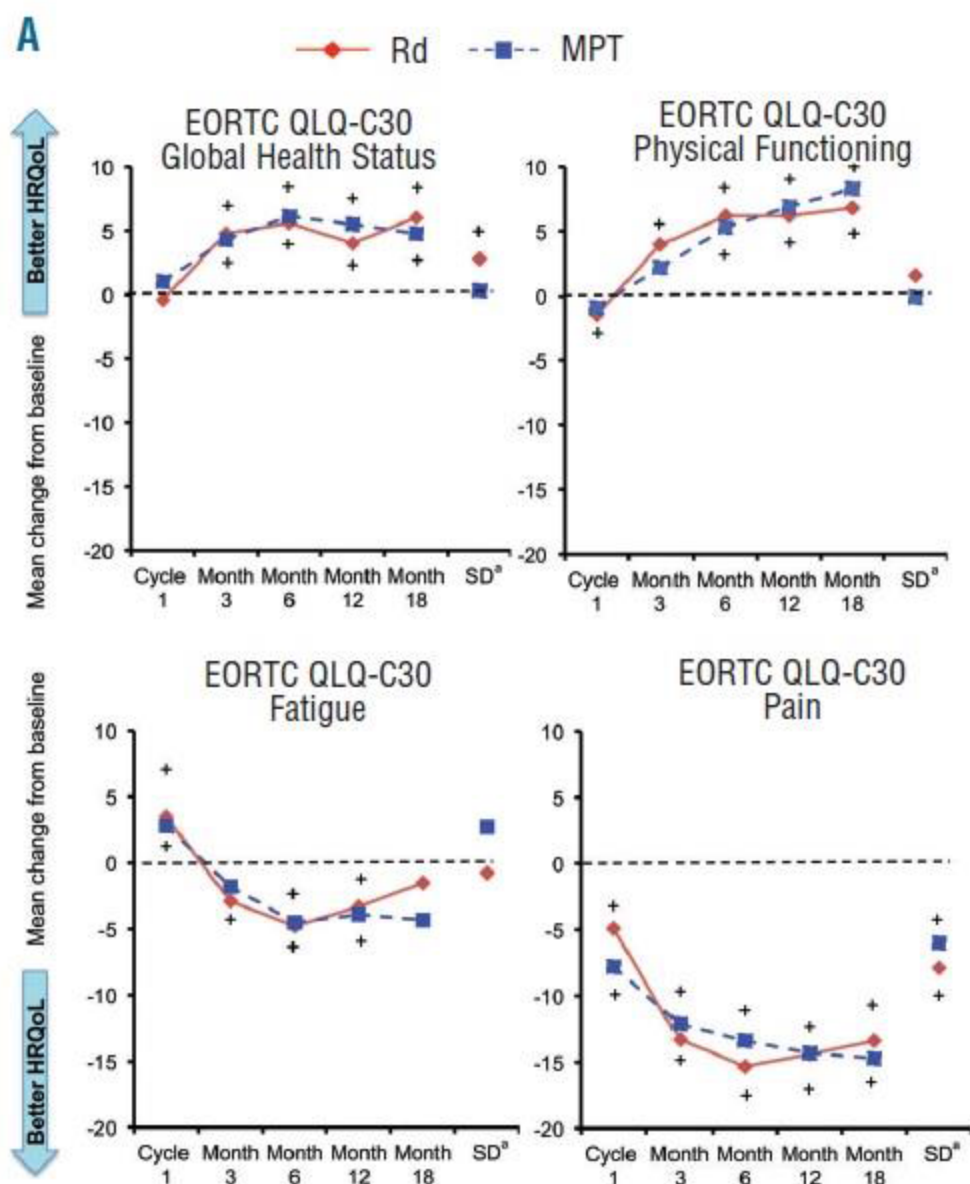
W publikacji Delforge 2015 przedstawiono wyniki jakości życia łącznie w grupach lenalidomidu stosowanego do progresji choroby i lenalidomidu stosowanego przez 18 cykli.

Stosowanie zarówno lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem, jak i schematu MPT związane było z poprawą jakości życia od wartości początkowej w zakresie analizowanych domen. Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem związane było z istotnie większą poprawą wyniku domeny dotyczącej objawów choroby w porównaniu do stosowania schematu MPT po 3 miesiącach oraz z istotnie większą poprawą wyniku domeny dotyczącej skutków ubocznych we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem 18 miesięcy.

Zmianę ocen poszczególnych domen w czasie trwania badania FIRST na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Delforge 2015<sup>41</sup> przedstawiono na poniższych wykresach.

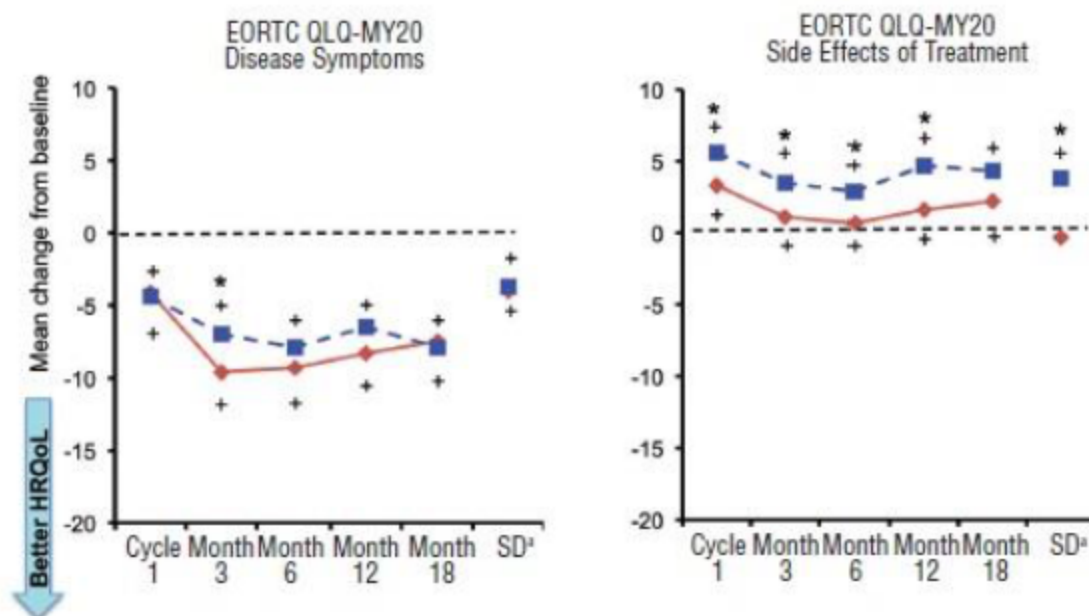
Zgodnie z wnioskami autorów publikacji Delforge 2015 stosowanie ciągłe lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem powoduje opóźnienie progresji choroby w porównaniu do stosowania schematu MPT oraz związane jest z istotną klinicznie poprawą jakości życia.

Ryc. 38. Jakość życia w badaniu FIRST – kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (źródło: Delforge 2015<sup>41</sup>).



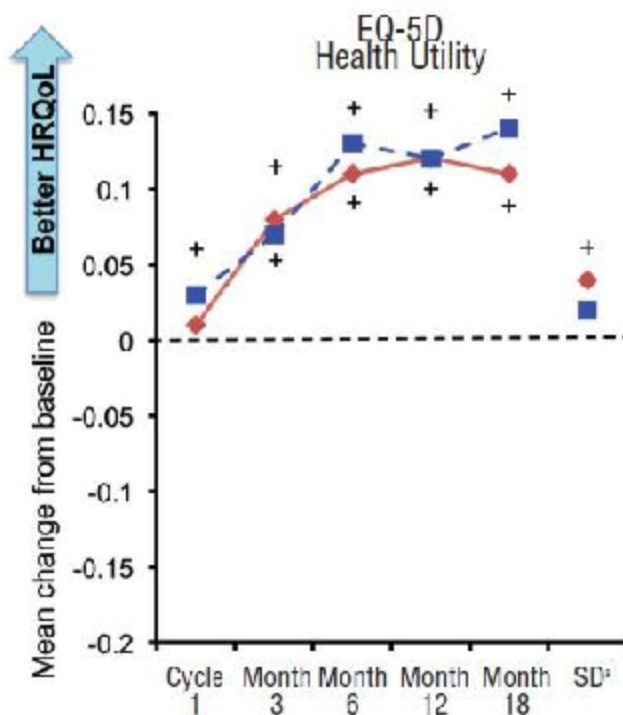
SD – przerwanie badania (ang. *study discontinuation*), przerwanie badania może nastąpić w każdym momencie; Rd – grupy chorych stosujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem łącznie; MPT – schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid); \* istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami ( $p < 0,05$ ); + istotna statystycznie różnica od wartości początkowej w ramach jednej grupy ( $p < 0,05$ ).

Ryc. 39. Jakość życia w badaniu FIRST – kwestionariusz EORTC QLQ-MY20 (źródło: Delforge 2015<sup>41</sup>).



SD - przerwanie badania (ang. *study discontinuation*), przerwanie badania może nastąpić w każdym momencie; \* istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami ( $p < 0,05$ ); + istotna statystycznie różnica od wartości początkowej w ramach jednej grupy ( $p < 0,05$ ).

Ryc. 40. Jakość życia w badaniu FIRST – kwestionariusz EQ-5D (źródło: Delforge 2015<sup>41</sup>).

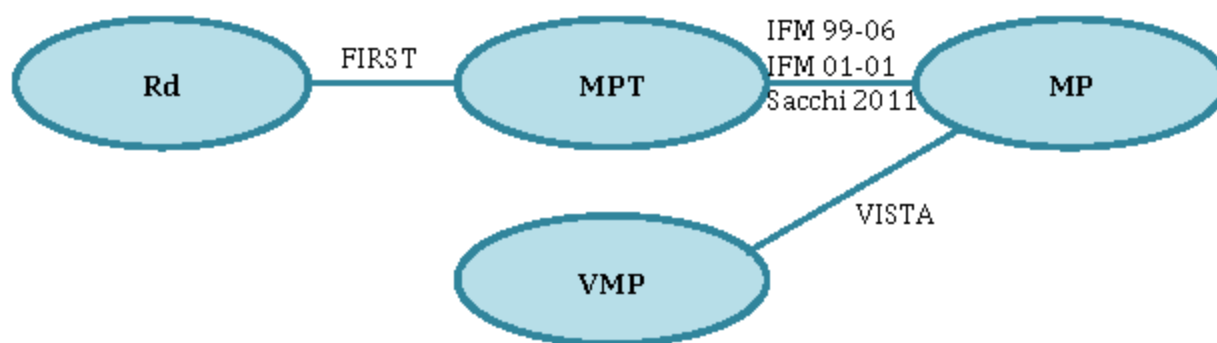


SD - przerwanie badania (ang. *study discontinuation*), przerwanie badania może nastąpić w każdym momencie; \* istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami ( $p < 0,05$ ); + istotna statystycznie różnica od wartości początkowej w ramach jednej grupy ( $p < 0,05$ ).

## 5.2 Rd vs VMP – porównanie pośrednie

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz schemat VMP, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego zgodnie z poniższym schematem.

Ryc. 41. Schemat porównania pośredniego Rd z VMP.



W celu porównania pośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i schematu VMP wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.6).

Szczegółowe wyniki porównania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze schematem MPT przedstawiono powyżej w rozdziale 5.1.

Wyniki porównań Rd vs MPT, MPT vs MP oraz VMP vs MP (niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego) w zakresie punktów końcowych umożliwiających porównanie pośrednie przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 57. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu po średnim Rd vs VMP.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji, HR [95%CI], p	Przeżycie całkowite, HR [95%CI], p
<b>Rd vs MPT</b>			
<b>FIRST*</b>			
Rd	535	0,69 [0,59; 0,79], p<0,00001	0,78 [0,67; 0,91], p<0,05
MPT	547		
<b>MPT vs MP</b>			
<b>IFM 99-06**</b>			
MPT	125	0,51 [0,39; 0,66], p<0,0001	0,59 [0,46; 0,81], p=0,006
MP	196		
<b>IFM 01-01***</b>			
MPT	113	0,62, p=0,001	0,68, p=0,028
MP	116		
<b>Sacchi 2011#</b>			
MPT	64	0,5 [0,3; 0,9]	bd
MP	54		
<b>VMP vs MP</b>			
<b>VISTA</b>		Miguel 2008##	Miguel 2013###
VMP	344	0,558, p<0,001 †	0,695 [0,567; 0,852], p<0,001
MP	338		

\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy (publikacja Facon 2018); \*\* mediana okresu obserwacji 51,5 miesiąca; \*\*\* mediana okresu obserwacji 47,5 miesiąca; # mediana okresu obserwacji 30 miesięcy; ## mediana okresu obserwacji 16,3 miesiąca; ### mediana okresu obserwacji 60,1 miesiąca; † na potrzeby analizy przyjęto p=0,001.

**Tab. 58. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu po średnim Rd vs VMP – cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)
<b>Rd vs MPT</b>				
<b>FIRST*</b>				
Rd	535	119 (22)	141 (26)	172 (32)
MPT	547	68 (12)	99 (18)	202 (37)
<b>MPT vs MP</b>				
<b>IFM 99-06**</b>				
MPT	75	10 (13)	25 (33)	22 (29)
MP	165	4 (2)	7 (4)	46 (28)
<b>IFM 01-01***</b>				
MPT	107	7 (7)	16 (15)	43 (40)
MP	112	1 (1)	7 (6)	27 (24)
<b>Sacchi 2011#</b>				
MPT	64	bd	bd	bd
MP	54	bd	bd	bd
<b>VMP vs MP</b>				
<b>VISTA##</b>				
VMP	337	111 (33)	28 (8)	112 (33)
MP	331	13 (4)	13 (4)	102 (31)

\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy (publikacja Facon 2018); \*\* mediana okresu obserwacji 51,5 miesiąca; \*\*\* mediana okresu obserwacji 47,5 miesiąca; # mediana okresu obserwacji 30 miesięcy; ## mediana okresu obserwacji 16,3 miesiąca (publikacja Miguel 2008).



### 5.2.1 Przeżycie wolne od progresji

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,65 [95%CI: 0,44; 0,98], p<0,05).

**Tab. 59. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Przeżycie wolne od progresji choroby.**

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator HR [95% CI], p	Rd vs VMP HR [95% CI], p
VMP MP	1	344 338	0,56 [0,40; 0,78], p=0,0005	
MPT MP	3	302 366	0,53 [0,45; 0,63], p<0,00001	
Rd MPT	1	535 547	0,69 [0,59; 0,79], p<0,001	<b>0,65 [0,44; 0,98], p&lt;0,05</b>

### 5.2.2 Przeżycie całkowite

Na podstawie porównania pośredniego wykazano różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie przeżycia całkowitego, jednak otrzymany wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,70 [95%CI: 0,45; 1,06], p=ns).

**Tab. 60. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Przeżycie całkowite.**

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator HR [95% CI], p	Rd vs VMP HR [95% CI], p
VMP MP	1	344 338	0,695 [0,567; 0,852], p<0,001	
MPT MP	2	238 312	0,62 [0,44; 0,87], p=0,006	
Rd MPT	1	535 547	0,78 [0,67; 0,91], p<0,05	<b>0,70 [0,45; 1,06], p=ns</b>

### 5.2.3 Całkowita odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP dla parametru względnego oraz na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie lenalidomidu dla parametru bezwzględnego (OR=1,12 [95%CI: 0,32; 3,92], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,19; -0,03], p<0,05).

**Tab. 61. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Całkowita odpowiedź na leczenie.**

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
VMP MP	1	337 331	111 13	12,01 [6,60; 21,88], p<0,00001 0,29 [0,24; 0,34], p<0,00001	
MPT MP	2	182 277	17 5	6,66 [2,33; 19,03], p=0,0004 0,08 [0,04; 0,13], p=0,0006	
Rd MPT	1	535 547	119 68	2,02 [1,46; 2,79], p<0,001 0,10 [0,05; 0,14], p<0,0001	<b>1,12 [0,32; 3,92], p=ns</b> <b>-0,11 [-0,19; -0,03], p&lt;0,05</b>

### 5.2.4 Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie

Na podstawie porównania pośredniego wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (OR=4,04 [95%CI: 1,53; 10,68], p<0,05; RD=0,23 [95%CI: 0,14; 0,32], p<0,05).

**Tab. 62. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie.**

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
VMP MP	1	337 331	28 13	2,22 [1,13; 4,36], p=0,02 0,04 [0,01; 0,08], p=0,02	
MPT MP	2	182 277	41 14	5,53 [2,92; 10,44], p<0,00001 0,19 [0,12; 0,25], p<0,00001	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
Rd	1	535	141	1,62 [1,21; 2,17], p=0,001	<b>4,04 [1,53; 10,68], p&lt;0,05</b>
MPT		547	99	0,08 [0,03; 0,13], p=0,001	<b>0,23 [0,14; 0,32], p&lt;0,05</b>

### 5.2.5 Częściowa odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośredniego wskazują brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=1,11 [95%CI: 0,62; 1,98], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,11; 0,15], p=ns).

Tab. 63. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Częściowa odpowiedź na leczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
VMP	1	337	112	1,12 [0,81; 1,55], p=ns	
MP		331	102	0,02 [-0,05; 0,09], p=ns	
MPT	2	182	65	1,53 [1,01; 2,31], p=0,04	
MP		277	73	0,09 [0,003; 0,18], p=0,04	
Rd	1	535	172	0,81 [0,63; 1,04], p=ns	<b>1,11 [0,62; 1,98], p=ns</b>
MPT		547	202	-0,05 [-0,10; 0,01], p=ns	<b>0,02 [-0,11; 0,15], p=ns</b>

### 5.3 VTD vs VMP - porównanie bezpośrednie

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego schematów VTD i VMP na podstawie badania UPFRONT przedstawiono w poniższych tabelach. Ocenę jakości życia w badaniu UPFRONT przedstawiono w rozdz. 5.3.9.

**Tab. 64. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji, mies., mediana [95%CI]*	Przeżycie całkowite, mies., mediana [95%CI]*	Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji, n (%)	Zgon w całym okresie obserwacji, n (%)
<b>UPFRONT</b>		HR=0,88 [0,65; 1,20]	HR=1,09 [0,77; 1,54]		
VTD	167	15,4 [12,6; 24,2]	51,5 [38,5; NE]	78 (47)	62 (37)
VMP	167	17,3 [14,8; 20,3]	53,1 [41,1; NE]	91 (54)	66 (40)

\* dane dotyczące HR dostępne jedynie w abstrakcie konferencyjnym.

**Tab. 65. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT – cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	II linia leczenia, n (%)	Czas do II linii leczenia, mies., mediana [95%CI]	III linia leczenia, n (%)	Czas do III linii leczenia, mies., mediana [95%CI]
<b>UPFRONT</b>					
VTD	167	82 (49)	24,5 [16,6; 27,6]	75 (45)	38,5 [29,7; 48,9]
VMP	167	94 (56)	19,0 [15,2; 23,1]	86 (51)	36,3 [29,7; 41,9]

**Tab. 66. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT – odpowiedź na leczenie.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mies., mediana [95%CI]	Ogólna odpowiedź na leczenie, n (%)	Całkowita lub bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Prawie całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)
<b>UPFRONT</b>						
VTD	133	22,4 [12,7; 29,1]	106 (80)	68 (51)	5 (4)	48 (36)
VMP	145	19,8 [16,4; 23,3]	101 (70)	59 (41)	6 (4)	41 (28)

Tab. 67. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT – odpowiedź na leczenie cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Pierwsza odpowiedź na leczenie osiągnięta na koniec cyklu 2, n (%) / N	Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Stabilizacja choroby, n (%)	Progresja choroby, n (%)	Brak oceny odpowiedzi na leczenie, n (%)
<b>UPFRONT</b>						
VTD	133	96 (91)/106	38 (29)	3 (2)	1 (<1)	23 (17)
VMP	145	74 (73)/101	42 (29)	22 (15)	5 (4)	17 (12)

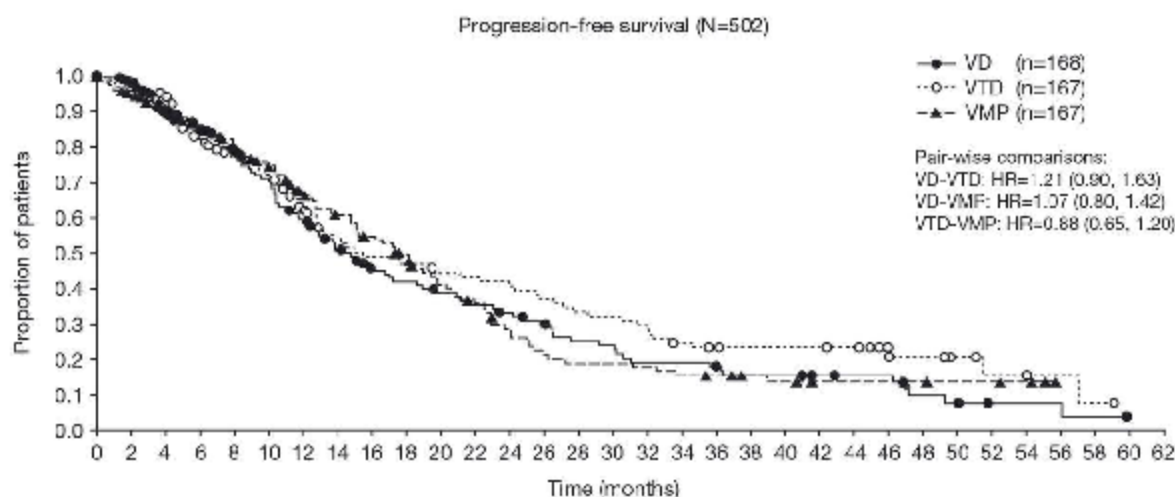
### 5.3.1 Przeżycie wolne od progresji

W badaniu UPFRONT mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 15,4 mies. [95%CI: 12,6; 24,2] w grupie VTD oraz 17,3 mies. [95%CI: 14,8; 20,3] w grupie VMP (HR=0,88 [95%CI: 0,65; 1,20], p=ns).

**Tab. 68. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Przeżycie wolne od progresji choroby.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	VTD, mies., mediana [95% CI]	VMP, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
PFS	167/167	15,4 [12,6; 24,2]	17,3 [14,8; 20,3]	bd	0,88 [0,65; 1,20]	ns

**Ryc. 42. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Przeżycie wolne od progresji choroby.**



Patients remaining, n:

VD:	168	147	124	104	89	78	65	54	44	40	36	33	30	26	21	20	16	15	12	10	9	5	4	2	1		
VTD:	167	137	123	89	77	71	57	47	42	40	36	35	33	30	27	26	23	19	18	15	14	9	8	5	3	2	1
VMP:	167	149	123	109	94	84	71	62	66	46	37	31	23	18	16	15	13	12	10	9	7	6	5	4			

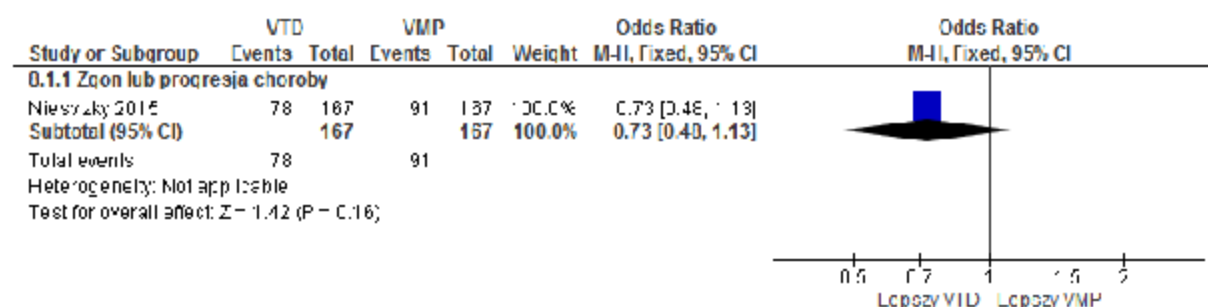
### Zgon lub progresja choroby

W badaniu UPFRONT zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji występowały z porównywalną częstością w grupach VTD i VMP (OR=0,73 [95%CI: 0,48; 1,13], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,18; 0,03], p=ns; NNT<sub>42,7mies.</sub>=na).

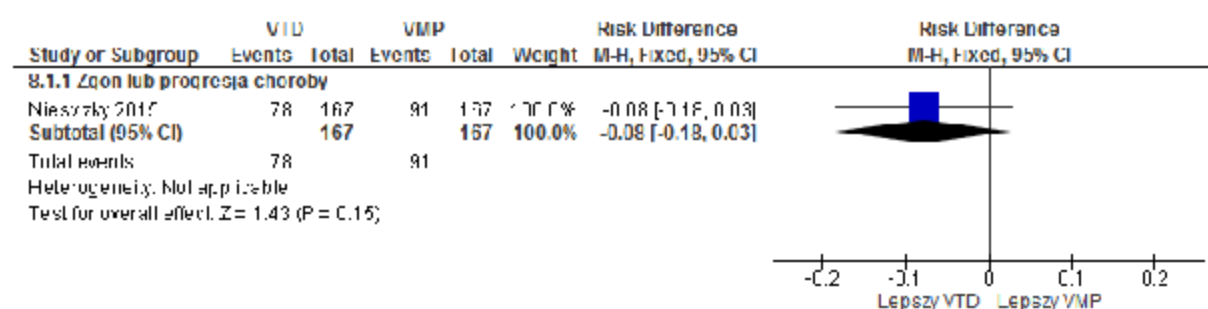
**Tab. 69. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon lub progresja choroby	1	167/167	0,73 [0,48; 1,13]	ns	-0,08 [-0,18; 0,03]	ns	na

**Ryc. 43. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji (OR).**



**Ryc. 44. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji (RD).**



### 5.3.2 Przeżycie całkowite

W badaniu UPFRONT mediana przeżycia całkowitego wynosiła 51,5 mies. [95%CI: 38,5; nie osiągnięto] w grupie VTD oraz 53,1 mies. [95%CI: 41,1; nie osiągnięto] w grupie VMP (HR=1,09 [95%CI: 0,77; 1,54], p=ns).

**Tab. 70. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Przeżycie całkowite.**

Punkt końcowy	N <sub>v</sub> /N <sub>k</sub>	VTD, mies., mediana [95% CI]	VMP, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
OS	167/167	51,5 [38,5; NE]	53,1 [41,1; NE]	bd	1,09 [95%CI: 0,77; 1,54]	ns

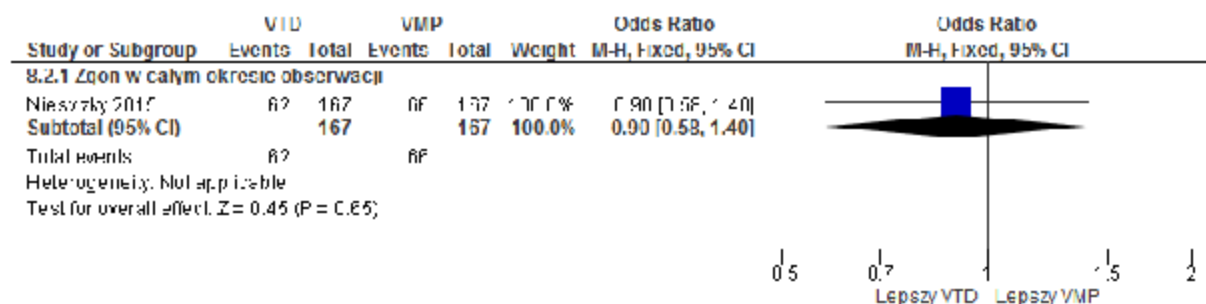
### Zgon

W badaniu UPFRONT zgon w całym okresie obserwacji występował z porównywalną częstością w grupach VTD i VMP (OR=0,90 [95%CI: 0,58; 1,40], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,13; 0,08], p=ns; NNT<sub>42,7 mies.</sub>=na).

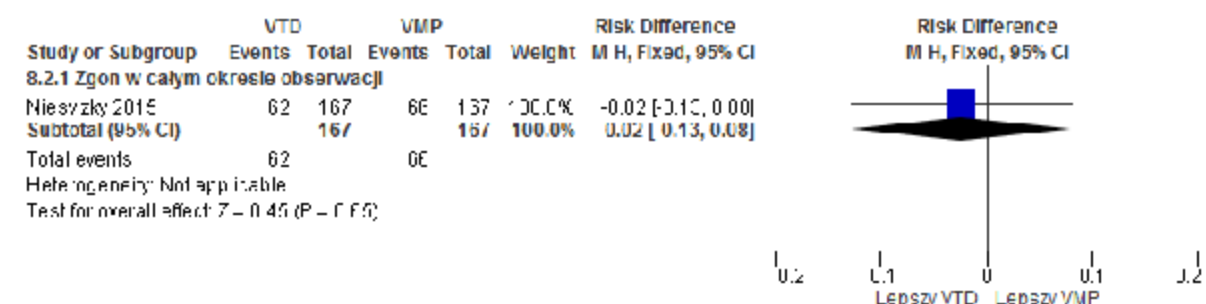
**Tab. 71. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon	1	167/167	0,90 [0,58; 1,40]	ns	-0,02 [-0,13; 0,08]	ns	na

**Ryc. 45. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon w całym okresie obserwacji (OR).**



**Ryc. 46. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon w całym okresie obserwacji (RD).**



### 5.3.3 Czas do II linii leczenia

W badaniu UPFRONT mediana czasu do II linii leczenia wynosiła 24,5 mies. [95%CI: 16,6; 27,6] w grupie VTD oraz 19,0 mies. [95%CI: 15,2; 23,1] w grupie VMP. W publikacji nie podano informacji o HR.

**Tab. 72. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Czas do II linii leczenia.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	VTD, mies., mediana [95% CI]	VMP, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Czas do II linii leczenia	167/167	24,5 [16,6; 27,6]	19,0 [15,2; 23,1]	bd	bd	bd



### 5.3.4 Chorzy otrzymujący II linię leczenia

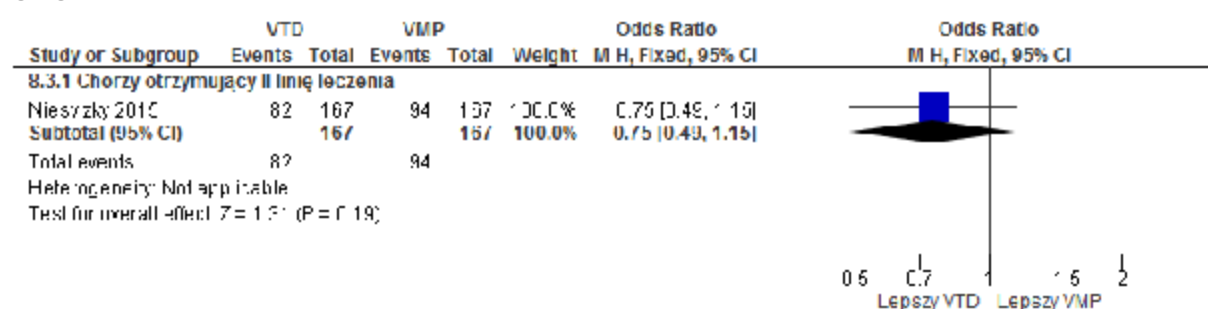
W badaniu UPFRONT odsetki chorych otrzymujących II linię leczenia były porównywalne w grupach VTD i VMP (OR=0,75 [95%CI: 0,49; 1,15], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,18; 0,03], p=ns; NNT<sub>42,7 mies.</sub>=na).

**Tab. 73. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący II linię leczenia.**

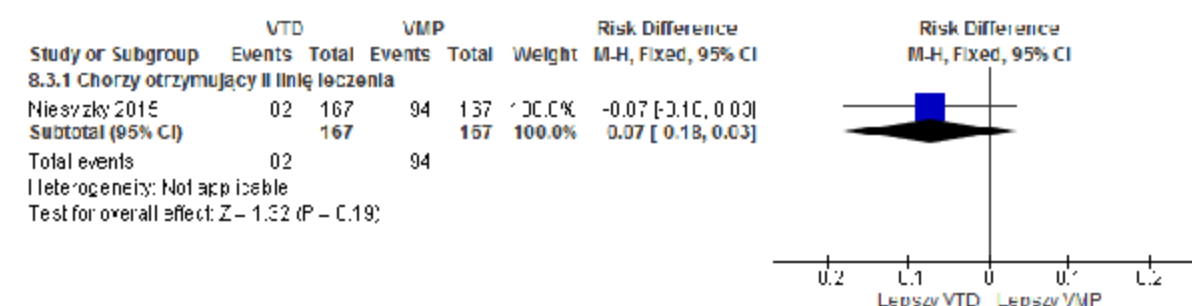
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy otrzymujący II linię leczenia	1	167/167	0,75 [0,49; 1,15]	ns	-0,07 [-0,18; 0,03]	ns	na

\* mediana okresu obserwacji 37 mies.; \*\* mediana okresu obserwacji 67 mies.

**Ryc. 47. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący II linię leczenia (OR).**



**Ryc. 48. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący II linię leczenia (RD).**



### 5.3.5 Czas do III linii leczenia

W badaniu UPFRONT mediana czasu do III linii leczenia wynosiła 38,5 mies. [95%CI: 29,7; 48,9] w grupie VTD oraz 36,3 mies. [95%CI: 29,7; 41,9] w grupie VMP. W publikacji nie podano informacji o HR.

**Tab. 74. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Czas do III linii leczenia.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	VTD, mies., mediana [95% CI]	VMP, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Czas do III linii leczenia	167/167	38,5 [29,7; 48,9]	36,3 [29,7; 41,9]	bd	bd	bd

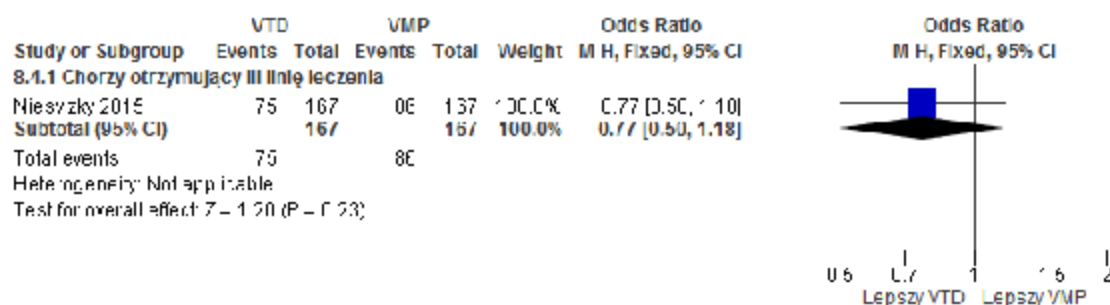
### 5.3.6 Chorzy otrzymujący III linię leczenia

W badaniu UPFRONT odsetki chorych otrzymujących III linię leczenia były porównywalne w grupach VTD i VMP (OR=0,77 [95%CI: 0,50; 1,18], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,17; 0,04], p=ns; NNT<sub>42,7mies.</sub>=na).

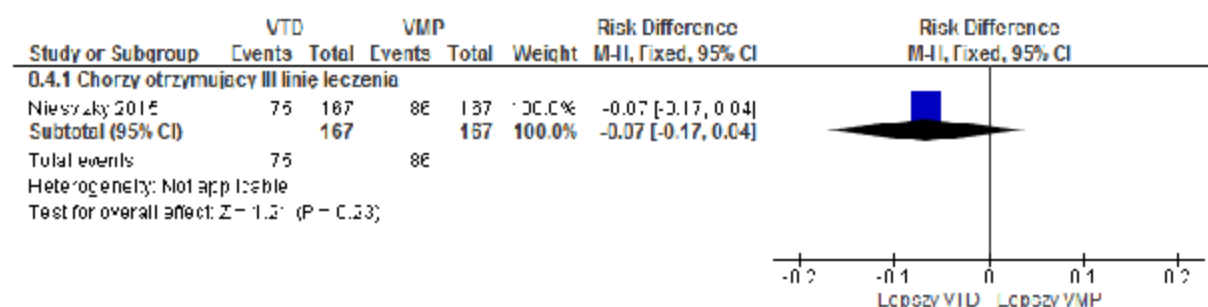
**Tab. 75. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący III linię leczenia.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy otrzymujący III linię leczenia	1	167/167	0,77 [0,50; 1,18]	ns	-0,07 [-0,17; 0,04]	ns	na

\* mediana okresu obserwacji 37 mies.; \*\* mediana okresu obserwacji 67 mies.

**Ryc. 49. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący III linię leczenia (OR).**


Ryc. 50. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący III linię leczenia (RD).



### 5.3.7 Odpowiedź na leczenie

W badaniu UPFRONT obserwowano porównywalne odsetki chorych z ogólną, całkowitą lub bardzo dobrą częściową, całkowitą, prawie całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie w grupie chorych schematami VTD i VMP. Nie obserwowano także istotnych statystycznie różnic w częstości występowania progresji choroby.

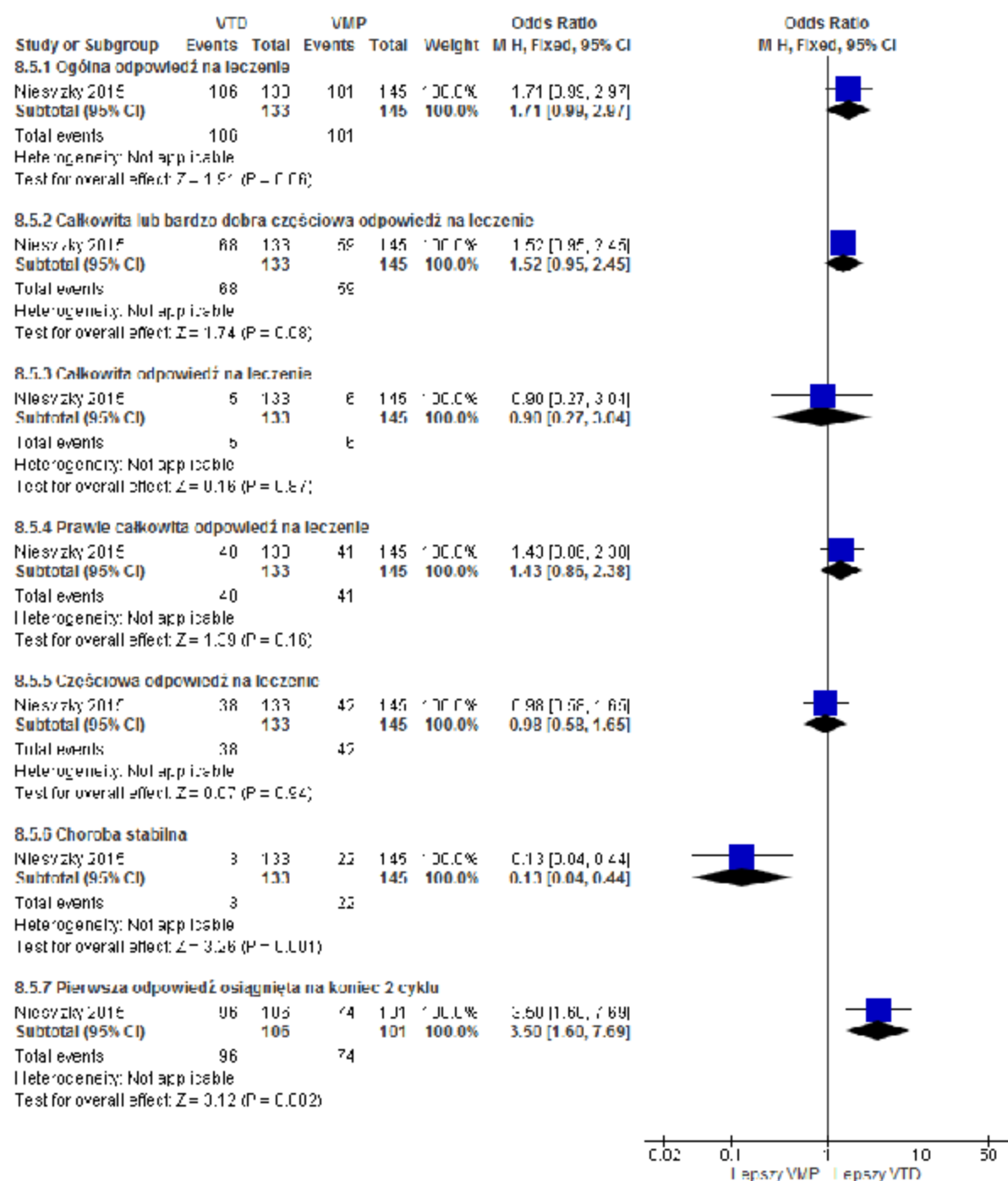
Stabilizacja choroby występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych VMP (OR=0,13 [95%CI: 0,04; 0,44], p=0,001; RD=-0,13 [95%CI: -0,19; -0,07], p<0,0001; NNT<sub>42,7 mies.</sub>=na), natomiast odsetek chorych z pierwszą odpowiedzią osiągniętą na koniec 2 cyklu był istotnie statystycznie większy w grupie VTD (OR=3,50 [95%CI: 1,60; 7,69], p=0,002; RD=0,17 [95%CI: 0,07; 0,28], p=0,001; NNT<sub>42,7 mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 15]).

Tab. 76. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Odpowiedź na leczenie.

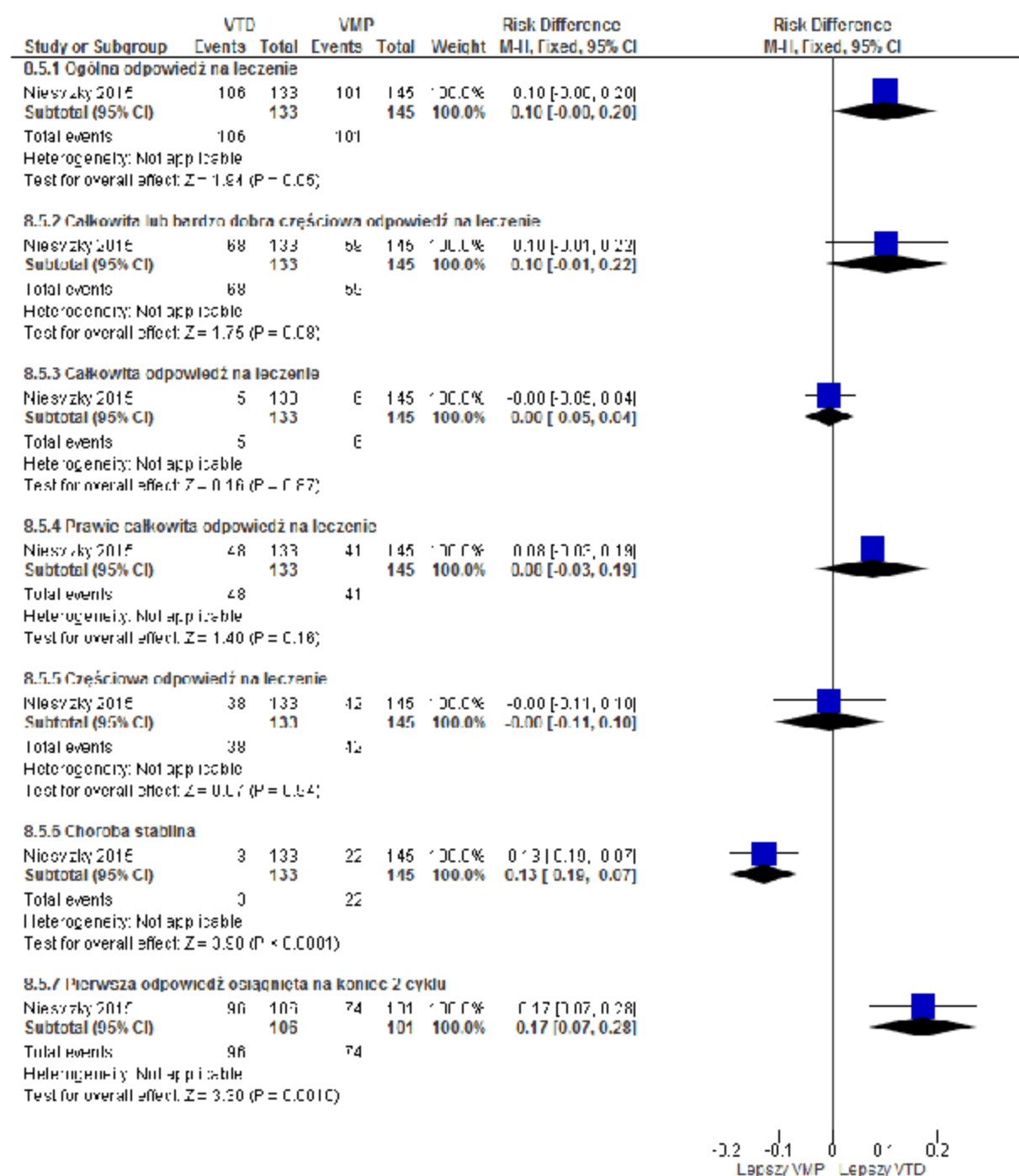
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie	1	133/145	1,71 [0,99; 2,97]	ns	0,10 [-0,001; 0,20]	ns	na
Całkowita lub bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	1	133/145	1,52 [0,95; 2,45]	ns	0,10 [-0,01; 0,22]	ns	na
Całkowita odpowiedź na leczenie	1	133/145	0,90 [0,27; 3,04]	ns	-0,004 [-0,05; 0,04]	ns	na
Prawie całkowita odpowiedź na leczenie	1	133/145	1,43 [0,86; 2,38]	ns	0,08 [-0,03; 0,19]	ns	na

Punkt końcowy	Liczba badań	$N_i / N_k$	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Częściowa odpowiedź na leczenie	1	133/145	0,98 [0,58; 1,65]	ns	-0,004 [-0,11; 0,10]	ns	na
Stabilizacja choroby	1	133/145	0,13 [0,04; 0,44]	0,001	-0,13 [-0,19; -0,07]	<0,0001	na
Pierwsza odpowiedź osiągnięta na koniec 2 cyklu	1	106/101	3,50 [1,60; 7,69]	0,002	0,17 [0,07; 0,28]	0,001	6 [4; 15]
Progresja choroby	1	133/145	0,21 [0,02; 1,84]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	1	133/145	1,57 [0,80; 3,10]	ns	0,06 [-0,03; 0,14]	ns	na

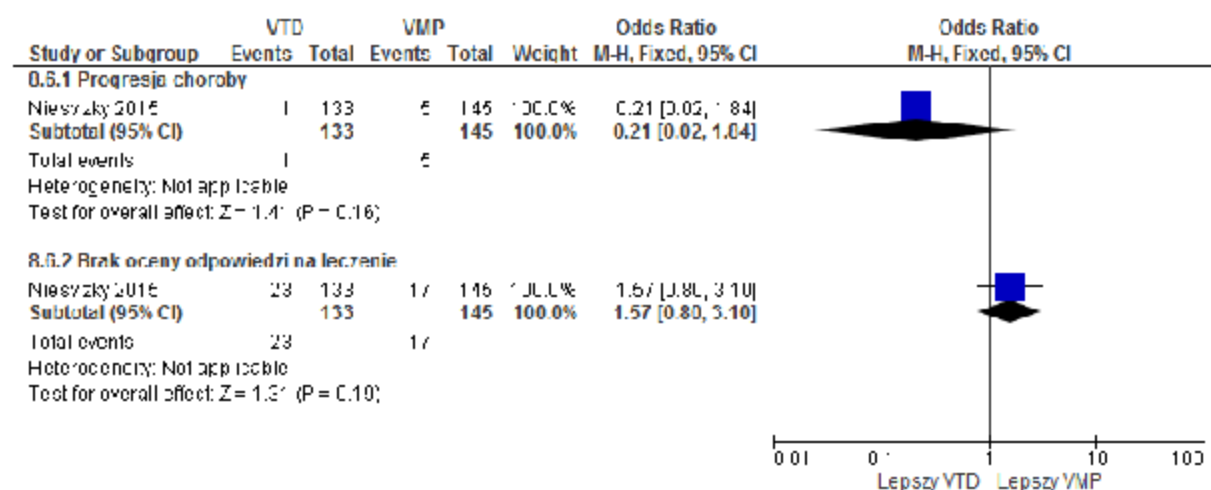
Ryc. 51. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Odpowiedź na leczenie (OR).



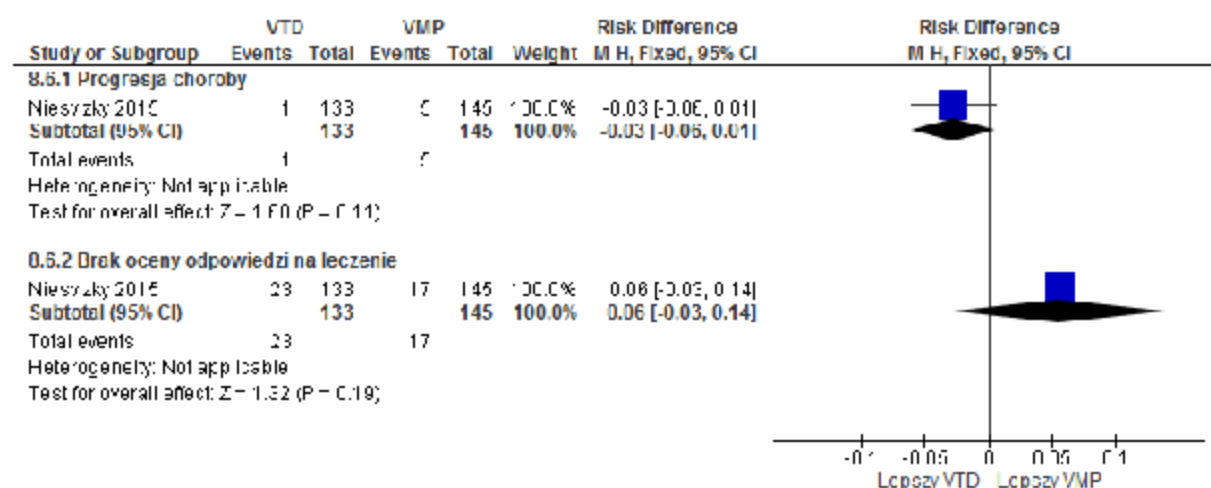
Ryc. 52. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Odpowiedź na leczenie (RD).



Ryc. 53. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (OR).



Ryc. 54. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (RD).



### 5.3.8 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu UPFRONT mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 22,4 mies. [95%CI: 12,7; 29,1] w grupie VTD oraz 19,8 mies. [95%CI: 16,4; 23,3] w grupie VMP. W publikacji nie podano informacji o HR.

Tab. 77. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	VTD, mies., mediana [95% CI]	VMP, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Czas trwania odpowiedzi	133/145	22,4 [12,7; 29,1]	19,8 [16,4; 23,3]	bd	bd	bd

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	VTD, mies., mediana [95% CI]	VMP, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
na leczenie						

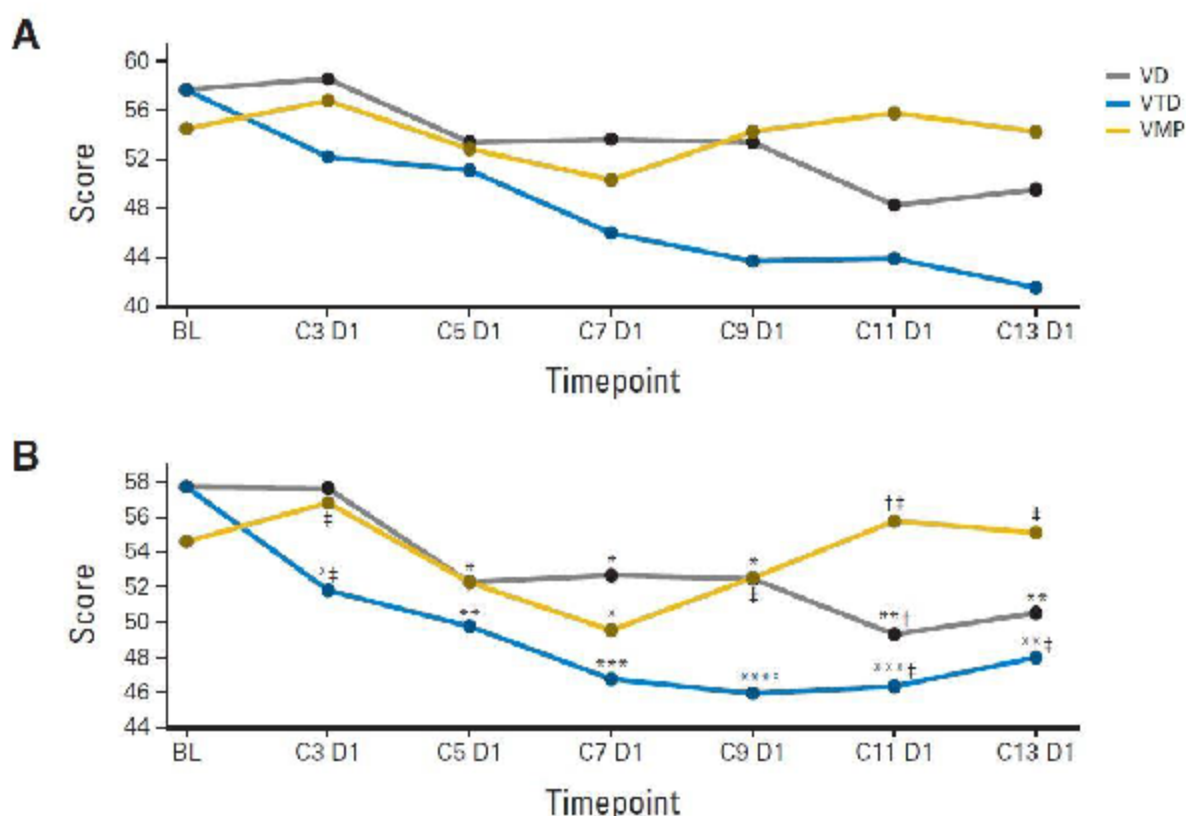
\* u chorych z przynajmniej częściową odpowiedzią na leczenie.

### 5.3.9 Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia w badaniu UPFRONT przedstawiono przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire*). Kwestionariusz wypełniano pierwszego dnia leczenia, każdego pierwszego dnia każdego nieparzystego cyklu, na koniec leczenia oraz co 12 tygodni do progresji choroby.

Wyniki dotyczące jakości życia w badaniu UPFRONT przedstawiono na poniższym schemacie. Istotnie statystycznie różnice dla porównania VTD vs VMP obserwowano jedynie dla cykli 3, 9, 11 i 13.

Ryc. 55. Jakość życia w badaniu UPFRONT – kwestionariusz EORTC QLQ-C30.



A – dane obserwowane; B – średnie wartości oszacowane w liniowym modelu mieszanym.



## 6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

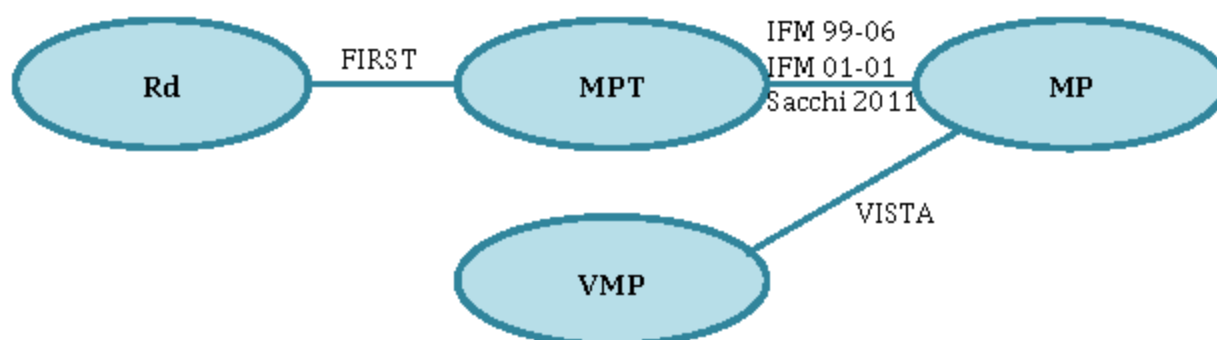
Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu MPT (badanie FIRST, 7 publikacji + 4 abstrakty).

W analizie uwzględniono ramię, w którym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowano do progresji choroby, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem VMP możliwe było poprzez badania MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA – zgodnie z poniższym schematem). Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP.

Ryc. 56. Schemat porównania pośredniego Rd z VMP.



W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie,
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 związane z leczeniem,

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki,
- zdarzenia niepożądane powodujące czasowe przerwanie leczenia,
- poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane,
- poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane,
- drugie pierwotne nowotwory.

Zgony analizowano w ramach analizy skuteczności (patrz rozdz. 5).

Bezpieczeństwo we wszystkich badaniach oceniono u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Mediana okresu obserwacji w badaniu FIRST wynosiła 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018). Mediany okresów obserwacji w pozostałych badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- IFM 99-06: 36,8 miesiąca oraz 51,5 miesiąca;
- IFM 01-01: 47,5 miesiąca;
- Sacchi 2011: 30 miesięcy;
- VISTA: 16,3 miesiąca (publikacja Miguel 2008), 36,7 miesiąca (publikacja Mateos 2010), 60,1 miesiąca (publikacja Miguel 2013);
- UPFRONT: 42,7 miesiąca.

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach.

W przypadku badania UPFRONT analizowano zdarzenia niepożądane w całym okresie obserwacji, bez podziału na cykle 1-8 i 9-13. Przedstawiono także zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  łącznie, bez podziału na zdarzenia stopnia  $\geq 4$ . Nie analizowano danych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>42</sup>

## 6.1 Rd vs MPT – porównanie bezpośrednie

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i schematu MPT na podstawie badania FIRST przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 78. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – z zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	ZN łącznie, n (%)	ZN st. 3-4 łącznie, n (%)	ZN st. 3-4 związane z leczeniem, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)	ZN powodujące redukcję dawki, n (%)	ZN powodujące czasowe przerwanie leczenia, n (%)
<b>Benboubker 2014*</b>							
Rd	532	529 (99)	453 (85)	373 (70)	157 (30)	279 (52)	368 (69)
MPT	541	539 (100)	480 (89)	423 (78)	153 (28)	349 (64)	419 (77)
<b>Hulin 2016**</b>							
Rd	532	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MPT	541	bd	bd	bd	bd	bd	bd

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca; ZN - zdarzenia niepożądane.

Tab. 79. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Neutropenia, n (%)	Anemia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Limfopenia, n (%)	Leukopenia, n (%)	Gorączka neutropeniczna, n (%)
<b>Benboubker 2014*</b>							
Rd	532	148 (28)	97 (18)	44 (8)	30 (6)	24 (5)	5 (1)
MPT	541	243 (45)	102 (19)	60 (11)	37 (7)	53 (10)	16 (3)
<b>Hulin 2016**</b>							
Rd	532	151 (28)	99 (19)	45 (8)	bd	24	bd
MPT	541	243 (45)	102 (19)	60 (11)	bd	53	bd
<b>Facon 2018***</b>							
Rd	532	160 (30)	101 (19)	48 (9)	bd	bd	5 (1)
MPT	541	243 (45)	103 (19)	60 (11)	bd	bd	16 (3)

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca; \*\*\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy; ^ liczby chorych obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji.

**Tab. 80. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.**

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Infekcje, n (%)	Zaburzenia serca, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Zakrzepica żył głębokich, n (%)	Zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub obie, n (%)	Oslabienie, n (%)
<b>Benboubker 2014*</b>							
Rd	532	154 (29)	63 (12)	43 (8)	29 (5)	42 (8)	41 (8)
MPT	541	93 (17)	46 (9)	31 (6)	14 (3)	29 (5)	32 (6)
<b>Hulin 2016**</b>							
Rd	532	159 (30)	63 (12)	bd	bd	bd	bd
MPT	541	93 (17)	46 (9)	bd	bd	bd	bd
<b>Facon 2018***</b>							
Rd	532	170 (32)	bd	48 (9)	27 (5)	21 (4)	bd
MPT	541	93 (17)	bd	32 (6)	16 (3)	22 (4)	bd

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca; \*\*\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy; ^ liczby chorych obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji; ^^ zatorowość płucna.

**Tab. 81. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 – cd.**

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Zmęczenie, n (%)	Ból pleców, n (%)	Hipokalemia, n (%)	Hiperglikemia, n (%)	Wysypka, n (%)	Zaćma, n (%)
<b>Benboubker 2014*</b>							
Rd	532	39 (7)	37 (7)	35 (7)	28 (5)	33 (6)	31 (6)
MPT	541	31 (6)	28 (5)	11 (2)	9 (2)	28 (5)	3 (1)
<b>Hulin 2016**</b>							
Rd	532	40 (8)	39 (7)	bd	bd	bd	bd
MPT	541	31 (6)	28 (5)	bd	bd	bd	bd

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Zmęczenie, n (%)	Ból pleców, n (%)	Hipokalemia, n (%)	Hiperglikemia, n (%)	Wysypka, n (%)	Zaćma, n (%)
<b>Facon 2018***</b>							^
Rd	532	bd	bd	bd	bd	bd	37 (7)
MPT	541	bd	bd	bd	bd	bd	5 (1)

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca; \*\*\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy; ^ liczby chorych obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji.

**Tab. 82. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 – cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Duszność, n (%)	Zaparcia, n (%)	Neuropatia czuciowa, n (%)	Biegunka, n (%)	Zawał mięśnia sercowego/choroba niedokrwienna serca, n (%)
<b>Benboubker 2014*</b>						
Rd	532	30 (6)	12 (2)	6 (1)	21 (4)	43 (8)
MPT	541	18 (3)	29 (5)	51 (9)	8 (1)	16 (3)
<b>Hulin 2016**</b>						
Rd	532	bd	bd	6 (1)	bd	bd
MPT	541	bd	bd	51 (9)	bd	bd
<b>Facon 2018***</b>						
Rd	532	bd	^	^	^	bd
MPT	541	bd	11 (2)	5 (1)	27 (5)	bd
			27 (5)	49 (9)	5 (1)	bd

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca; \*\*\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy; ^ liczby chorych obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji.

**Tab. 83. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Zaćma, n (%)	Zakrzepica żył głębokich, n (%)	Zatorowość płucna, n (%)
<b>Benboubker 2014*</b>				
Rd	532	bd	bd	bd
MPT	541	bd	bd	bd
<b>Hulin 2016**</b>				
Rd	532	33 (6)	29 (5)	20 (4)
MPT	541	3 (1)	14 (3)	20 (4)

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca.

**Tab. 84. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – drugie pierwotne nowotwory.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Drugie pierwotne nowotwory łącznie, n (%)	Drugie pierwotne nowotwory inwazyjne, n (%)	Drugie pierwotne nowotwory hematologiczne, n (%)	Drugie pierwotne nowotwory lite, n (%)	Drugie pierwotne nowotwory nieinwazyjne, n (%)
<b>Benboubker 2014*</b>						
Rd	532	37 (7)	17 (3)	2 (<1)	15 (3)	22 (4)
MPT	541	47 (9)	27 (5)	12 (2)	15 (3)	21 (4)
<b>Hulin 2016**</b>						
Rd	532	bd	21 (4)	3 (1)	18 (3)	27 (5)
MPT	541	bd	30 (6)	12 (2)	18 (3)	26 (5)
<b>Facon 2018***</b>						
Rd	532	bd	36 (7)	4 (1)	32 (6)	bd
MPT	541	bd	46 (9)	14 (3)	32 (6)	bd

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca; \*\*\* mediana okresu obserwacji 67 miesięcy.

Tab. 85. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – drugie pierwotne nowotwory, liczba zdarzeń.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Drugie pierwotne nowotwory łącznie, liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	Drugie pierwotne nowotwory inwazyjne, liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	Drugie pierwotne nowotwory hematologiczne, liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	Drugie pierwotne nowotwory łagodne, liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	Drugie pierwotne nowotwory nieinwazyjne, liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]
<b>Benboubker 2014*</b>						
Rd	532	2,76 [2,00; 3,81]	1,24 [0,77; 1,99]	0,14 [0,04; 0,58]	1,09 [0,66; 1,81]	1,62 [1,07; 2,46]
MPT	541	3,68 [2,76; 4,89]	2,07 [1,42; 3,03]	0,91 [0,52; 1,61]	1,15 [0,69; 1,90]	1,62 [1,05; 2,48]
<b>Hulin 2016**</b>						
Rd	532	bd	bd	bd	bd	bd
MPT	541	bd	bd	bd	bd	bd

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; \*\* mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca.

### 6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (odpowiednio: OR=0,65 [95%CI: 0,11; 3,93], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,73 [95%CI: 0,51; 1,04], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,005], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=1,06 [95%CI: 0,82; 1,38], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na).

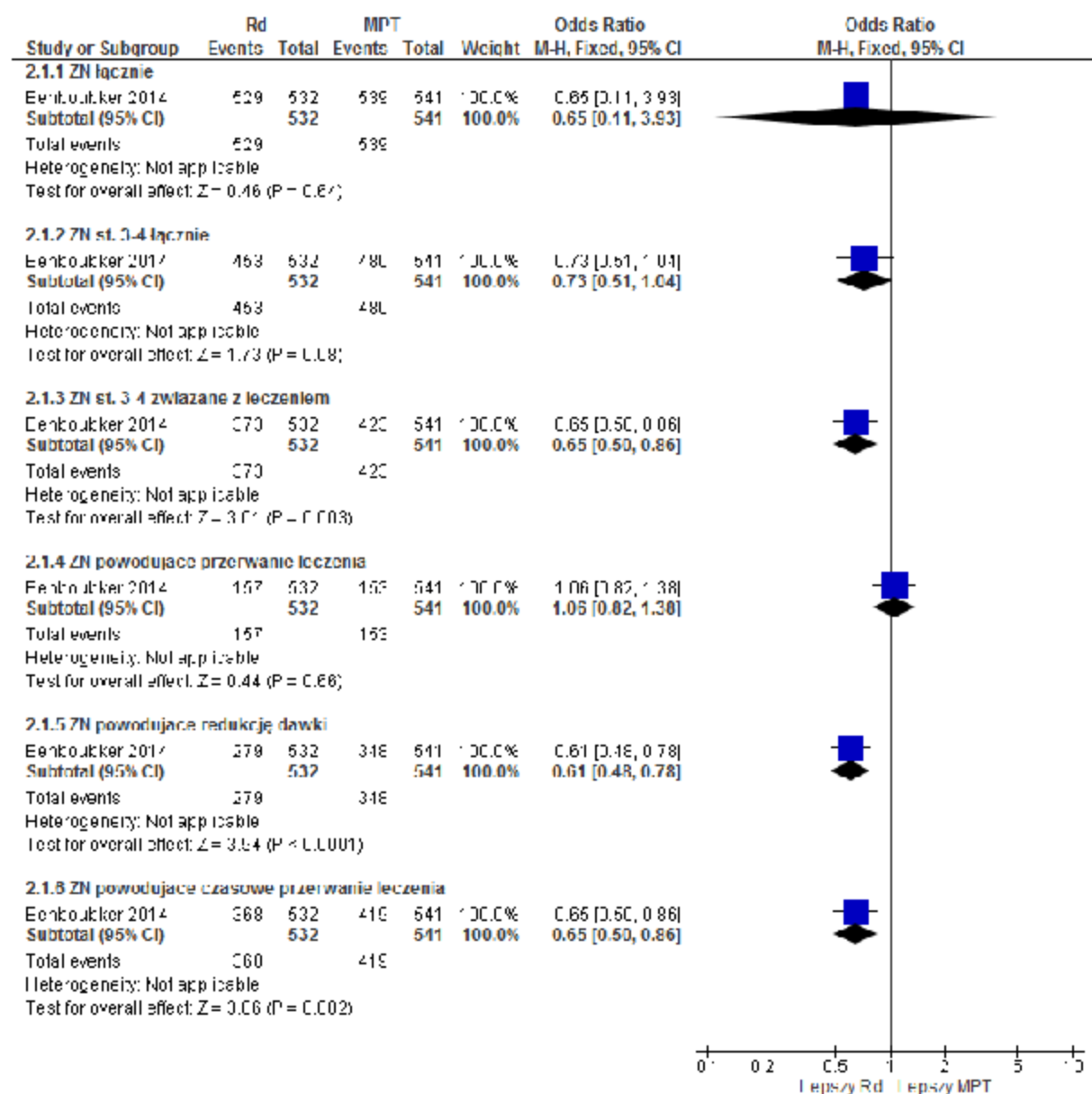
W grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chorych leczonych MPT częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących redukcję dawki oraz zdarzeń niepożądanych powodujących czasowe przerwanie leczenia (odpowiednio: OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,86], p=0,003; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,002; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,61 [95%CI: 0,48; 0,78], p<0,0001; RD=-0,12 [95%CI: -0,18; -0,06], p<0,0001; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,86], p=0,002; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,03], p=0,002; NNH<sub>37 mies.</sub>=na).

**Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zdarzenia niepożądane łącznie.**

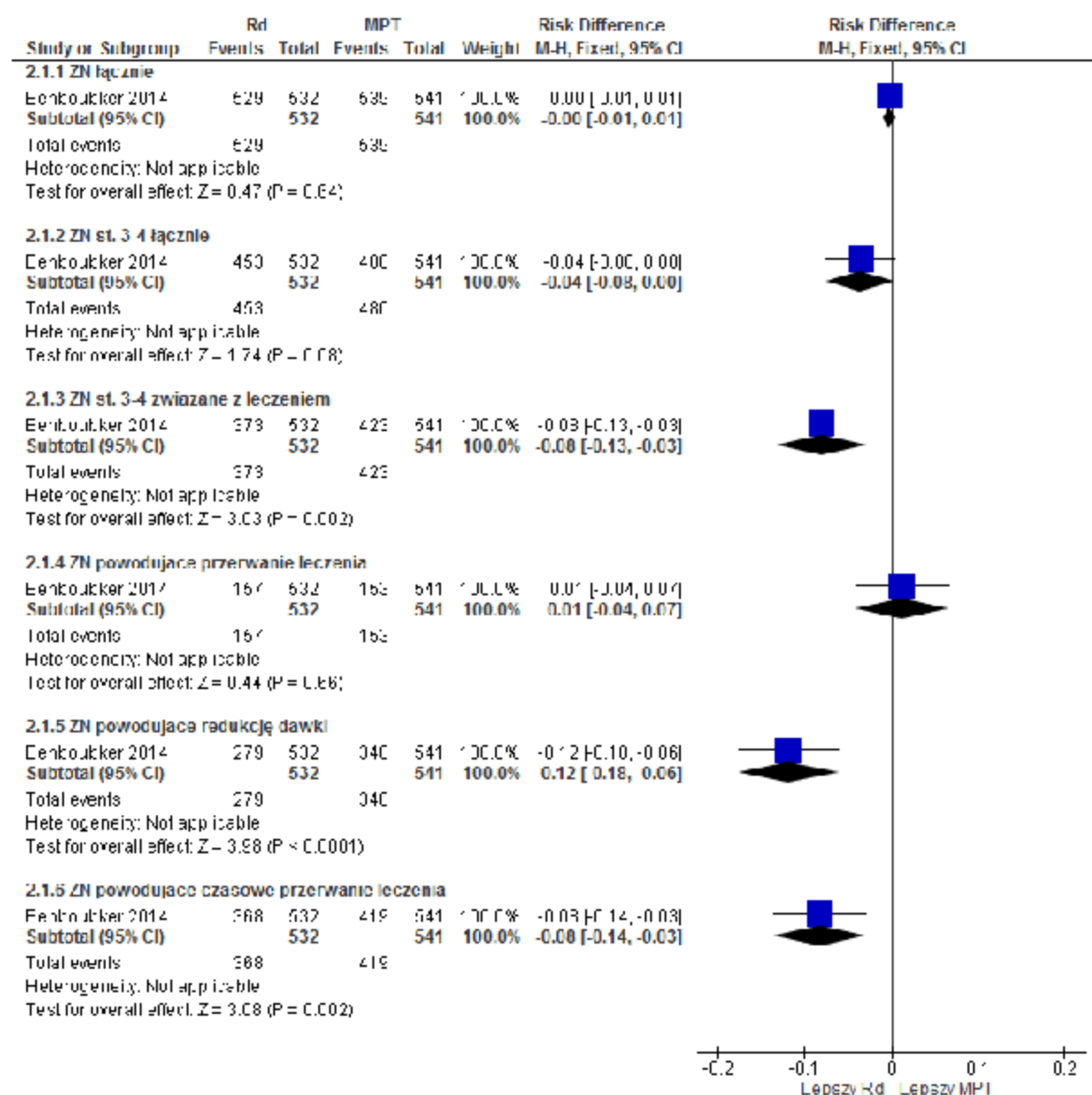
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	1	532/541	0,65 [0,11; 3,93]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
ZN st. 3-4 łącznie	1	532/541	0,73 [0,51; 1,04]	ns	-0,04 [-0,08; 0,005]	ns	na
ZN st. 3-4 związane z leczeniem	1	532/541	0,65 [0,50; 0,86]	0,003	-0,08 [-0,13; -0,03]	0,002	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	1	532/541	1,06 [0,82; 1,38]	ns	0,01 [-0,04; 0,07]	ns	na
ZN powodujące redukcję dawki	1	532/541	0,61 [0,48; 0,78]	<0,0001	-0,12 [-0,18; -0,06]	<0,0001	na
ZN powodujące czasowe przerwanie leczenia	1	532/541	0,65 [0,50; 0,86]	0,002	-0,08 [-0,14; -0,03]	0,002	na



Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



**Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).**



### 6.1.2 Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 takich jak anemia, trombocytopenia i limfopenia były zbliżone w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT (odpowiednio: OR=0,96 [95%CI: 0,71; 1,31], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,72 [95%CI: 0,48; 1,09], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,81 [95%CI: 0,50; 1,34], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na).

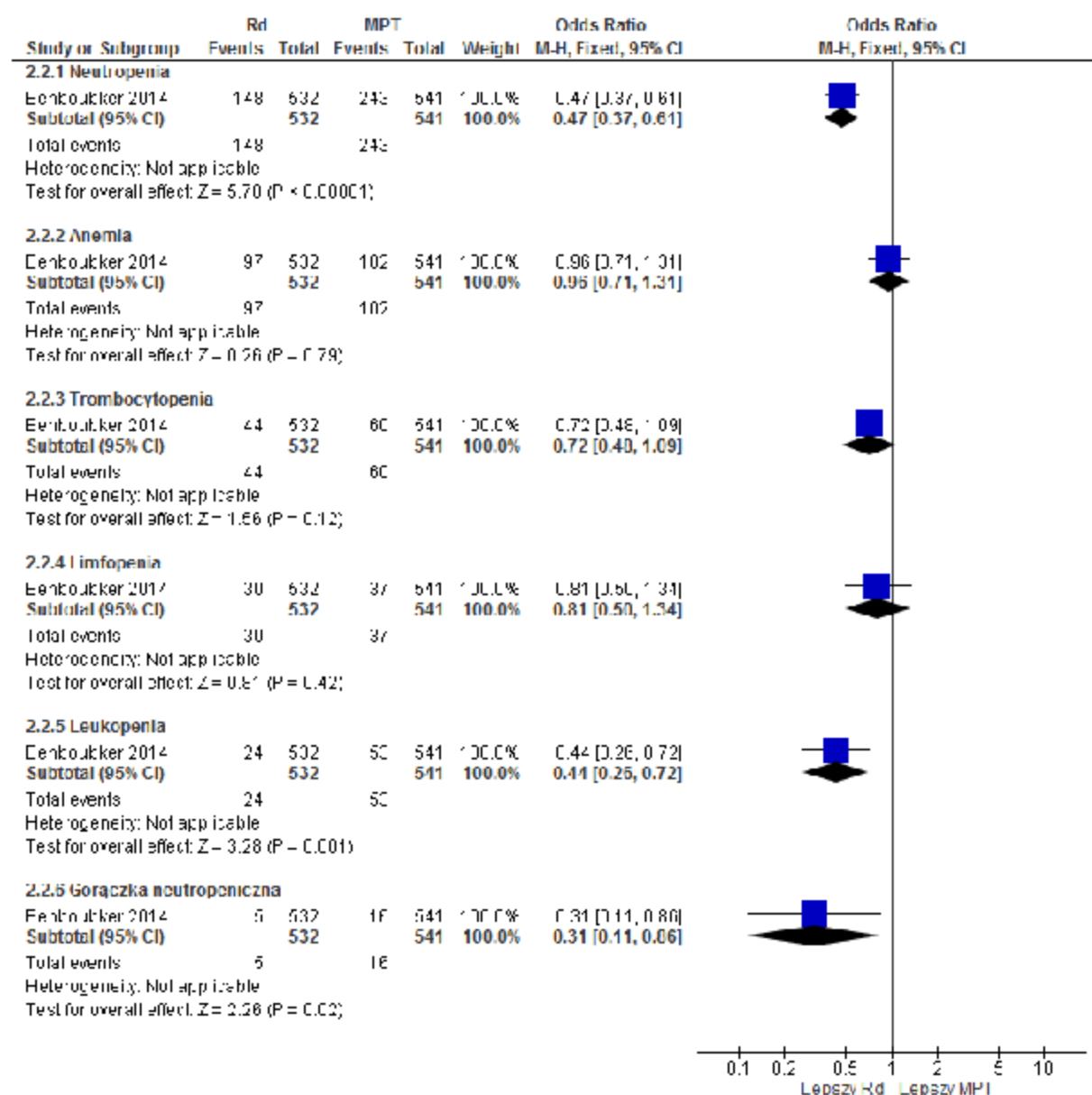
Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 takie jak neutropenia, leukopenia i gorączka neutropeniczna występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem niż

w grupie chorych leczonych MPT (odpowiednio: OR=0,47 [95%CI: 0,37; 0,61], p<0,00001; RD=-0,17 [95%CI: -0,23; -0,11], p<0,00001; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,72], p=0,001; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,0007; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,31 [95%CI: 0,11; 0,86], p=0,02; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,004], p=0,02; NNH<sub>37 mies.</sub>=na).

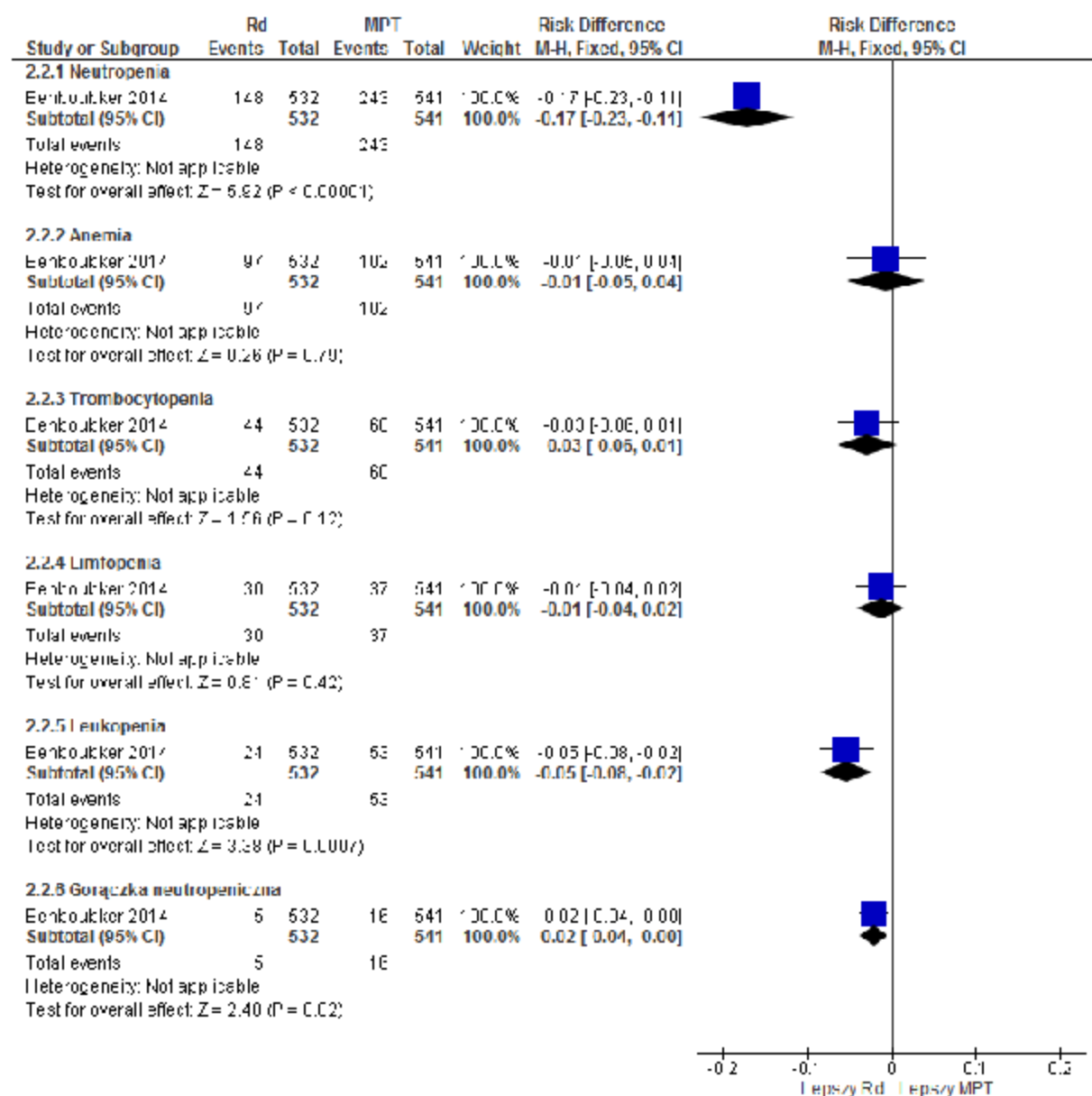
**Tab. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>y</sub> /N <sub>x</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4</b>							
Neutropenia	1	532/541	0,47 [0,37; 0,61]	<0,00001	-0,17 [-0,23; -0,11]	<0,00001	na
Anemia	1	532/541	0,96 [0,71; 1,31]	ns	-0,01 [-0,05; 0,04]	ns	na
Trombocytopenia	1	532/541	0,72 [0,48; 1,09]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Limfopenia	1	532/541	0,81 [0,50; 1,34]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Leukopenia	1	532/541	0,44 [0,26; 0,72]	0,001	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0007	na
Gorączka neutropeniczna	1	532/541	0,31 [0,11; 0,86]	0,02	-0,02 [-0,04; -0,004]	0,02	na

**Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).**



Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).



### 6.1.2.1 Przedłużona obserwacja

Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hulin 2016) potwierdziła otrzymane wyniki:

- mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hulin 2016:
  - anemia: OR=0,98 [95%CI: 0,72; 1,34], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na; trombocytopenia: OR=0,74 [95%CI: 0,49; 1,11], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na; neutropenia: OR=0,49 [95%CI: 0,38; 0,63], p<0,00001; RD=-0,17 [95%CI: -0,22; -0,11], p<0,00001; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na; leukopenia: OR=0,44 [95%CI:

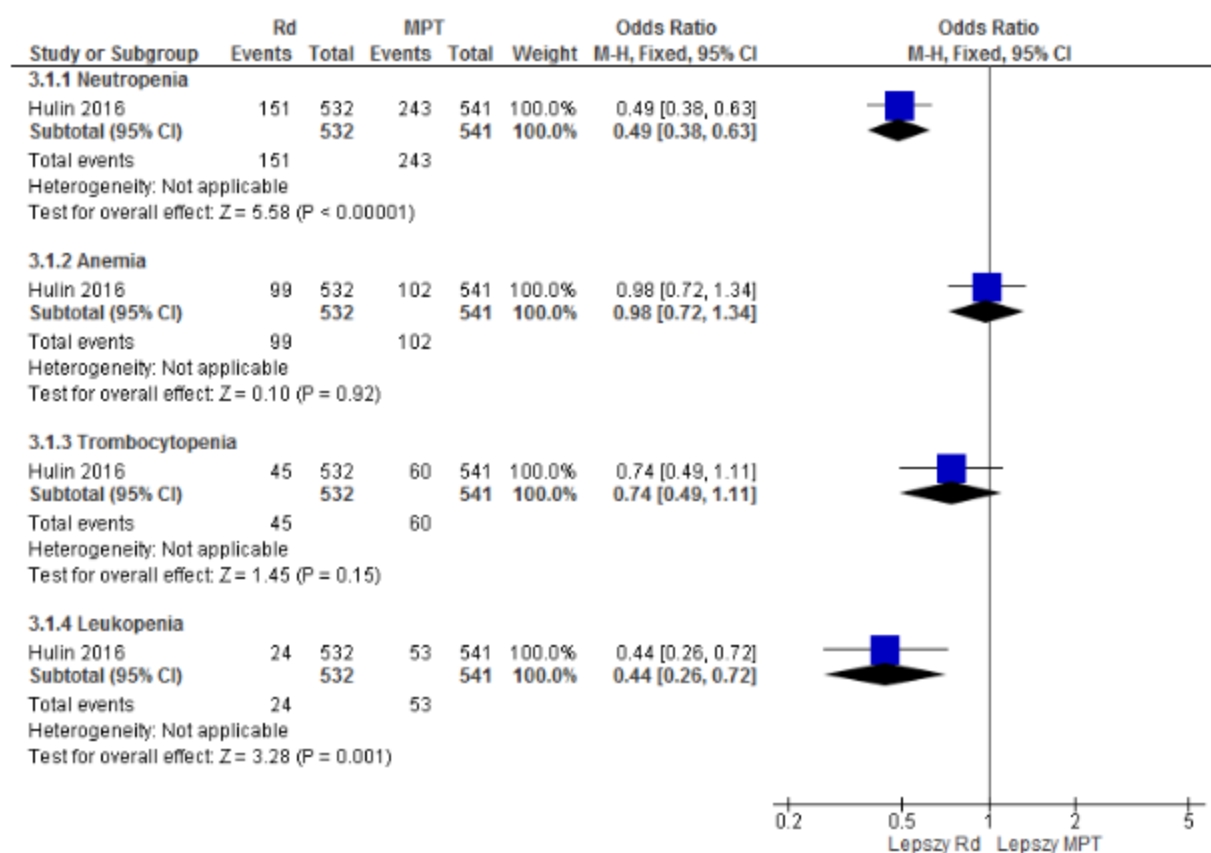
0,26; 0,72],  $p=0,001$ ;  $RD=-0,05$  [95%CI: -0,08; -0,02],  $p=0,0007$ ;  $NNH_{45,5 \text{ mies.}}=na$ ;

- mediana okresu obserwacji 67 miesięcy, publikacja Facon 2018:
  - anemia:  $OR=0,997$  [95%CI: 0,73; 1,35],  $p=ns$ ;  $RD=-0,001$  [95%CI: -0,05; 0,05],  $p=ns$ ;  $NNH_{67 \text{ mies.}}=na$ ; trombocytopenia:  $OR=0,80$  [95%CI: 0,53; 1,19],  $p=ns$ ;  $RD=-0,02$  [95%CI: -0,06; 0,02],  $p=ns$ ;  $NNH_{67 \text{ mies.}}=na$ ; neutropenia:  $OR=0,53$  [95%CI: 0,41; 0,68],  $p<0,00001$ ;  $RD=-0,15$  [95%CI: -0,21; -0,09],  $p<0,00001$ ;  $NNH_{67 \text{ mies.}}=na$ ; gorączka neutropeniczna:  $OR=0,31$  [95%CI: 0,11; 0,86],  $p=0,02$ ;  $RD=-0,02$  [95%CI: -0,04; -0,004],  $p=0,02$ ;  $NNH_{67 \text{ mies.}}=na$ .

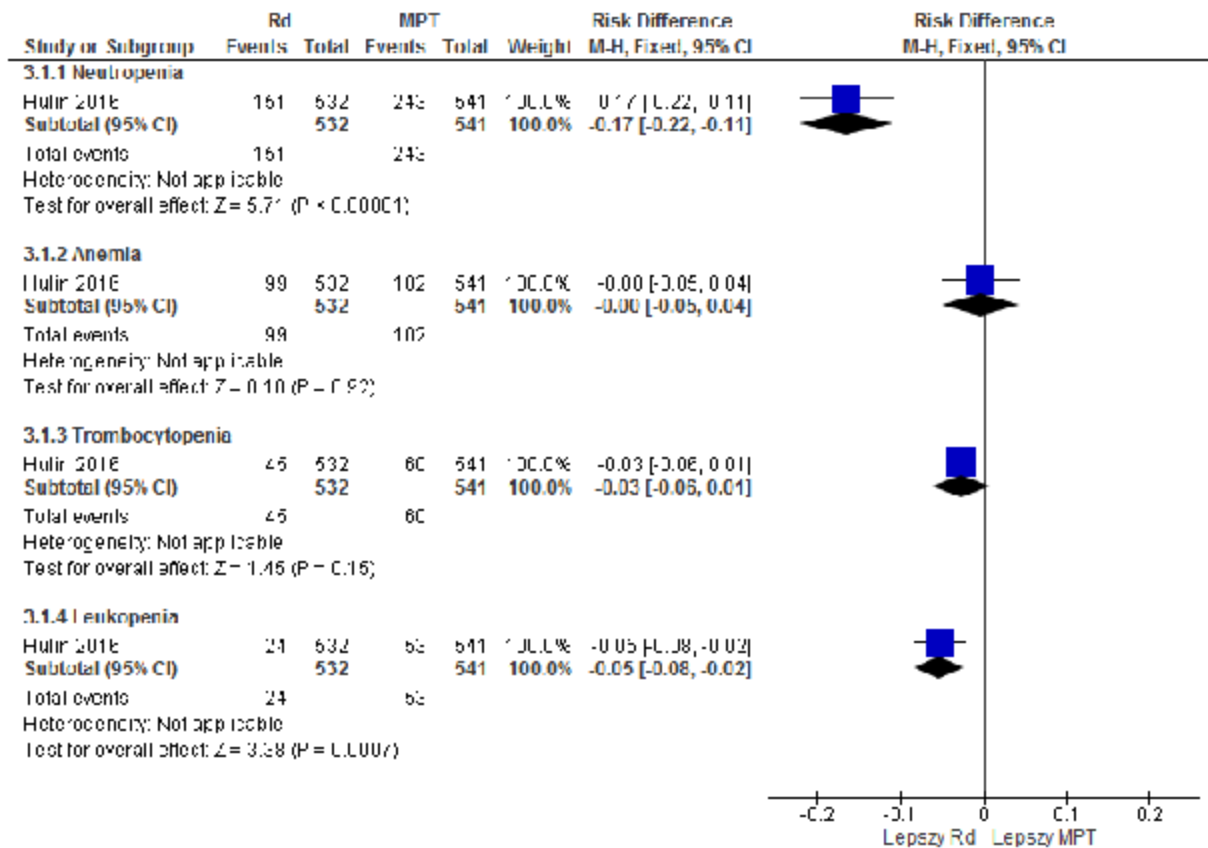
**Tab. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2019): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - mediana okresu obserwacji 45,5 mies.</b>							
Neutropenia	1	532/541	0,49 [0,38; 0,63]	<0,00001	-0,17 [-0,22; -0,11]	<0,00001	na
Anemia	1	532/541	0,98 [0,72; 1,34]	ns	-0,002 [-0,05; 0,04]	ns	na
Trombocytopenia	1	532/541	0,74 [0,49; 1,11]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Leukopenia	1	532/541	0,44 [0,26; 0,72]	0,001	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0007	na
<b>Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - mediana okresu obserwacji 67 mies.</b>							
Neutropenia	1	532/541	0,53 [0,41; 0,68]	<0,00001	-0,15 [-0,21; -0,09]	<0,00001	na
Anemia	1	532/541	0,997 [0,73; 1,35]	ns	-0,001 [-0,05; 0,05]	ns	na
Trombocytopenia	1	532/541	0,80 [0,53; 1,19]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na
Gorączka neutropeniczna	1	532/541	0,31 [0,11; 0,86]	0,02	-0,02 [-0,04; -0,004]	0,02	na

**Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).**

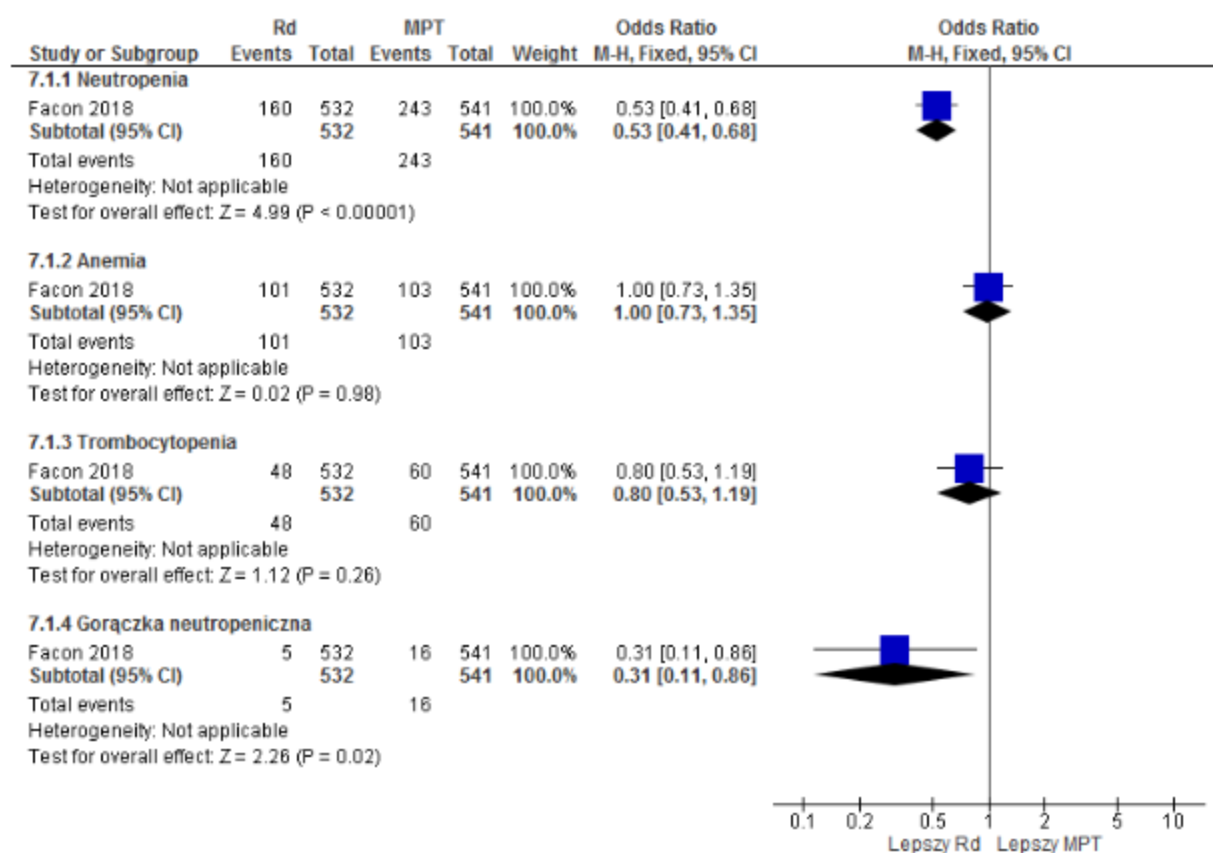


**Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).**

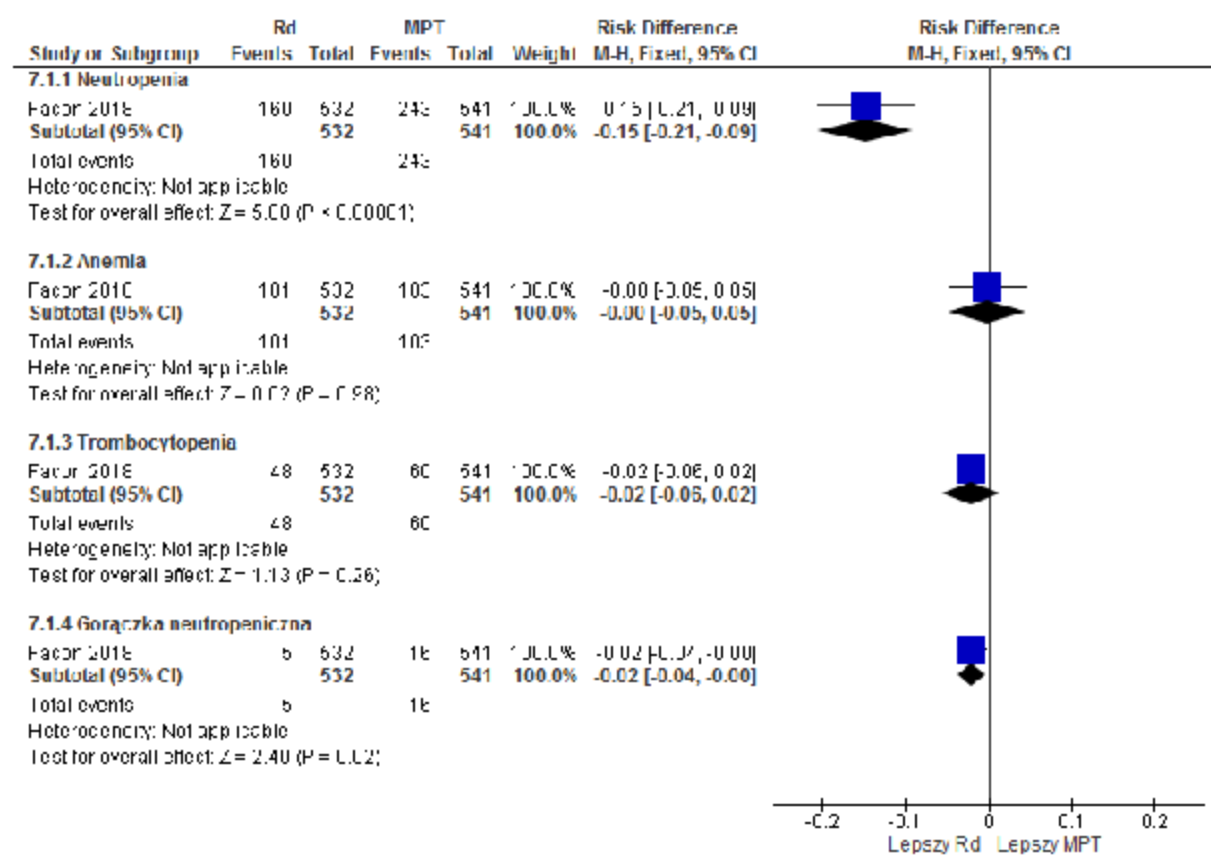




Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).



**Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).**



### 6.1.3 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano istotnie statystycznie częstsze niż w grupie MPT występowanie infekcji (OR=1,96 [95%CI: 1,47; 2,63],  $p<0,00001$ ; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,17],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=8 [95%CI: 5; 14]), zakrzepicy żył głębokich (OR=2,17 [95%CI: 1,13; 4,15],  $p=0,02$ ; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05],  $p=0,02$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=34 [95%CI: 19; 193]), hipokalemii (OR=3,39 [95%CI: 1,70; 6,75],  $p=0,0005$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07],  $p=0,0002$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=22 [95%CI: 14; 47]), hiperglikemii (OR=3,28 [95%CI: 1,53; 7,03],  $p=0,002$ ; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,06],  $p=0,001$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=27 [95%CI: 17; 70]), zaćmy (OR=11,10 [95%CI: 3,37; 36,52],  $p<0,0001$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,07],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=18 [95%CI: 13; 31]), biegunki (OR=2,74 [95%CI: 1,20; 6,24],  $p=0,02$ ; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04],  $p=0,01$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=40 [95%CI: 22; 189]) i zawału mięśnia sercowego/choroby niedokrwiennej serca (OR=2,89 [95%CI: 1,60; 5,19],  $p=0,0004$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,08],  $p=0,0002$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=19 [95%CI: 12; 41]).

Zaparcia stopnia 3-4 i neuropatia czuciowa stopnia 3-4 występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (odpowiednio: OR=0,41 [95%CI: 0,21; 0,81],  $p=0,01$ ; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01],  $p=0,008$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,11 [95%CI: 0,05; 0,26],  $p<0,00001$ ; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,06],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=na).

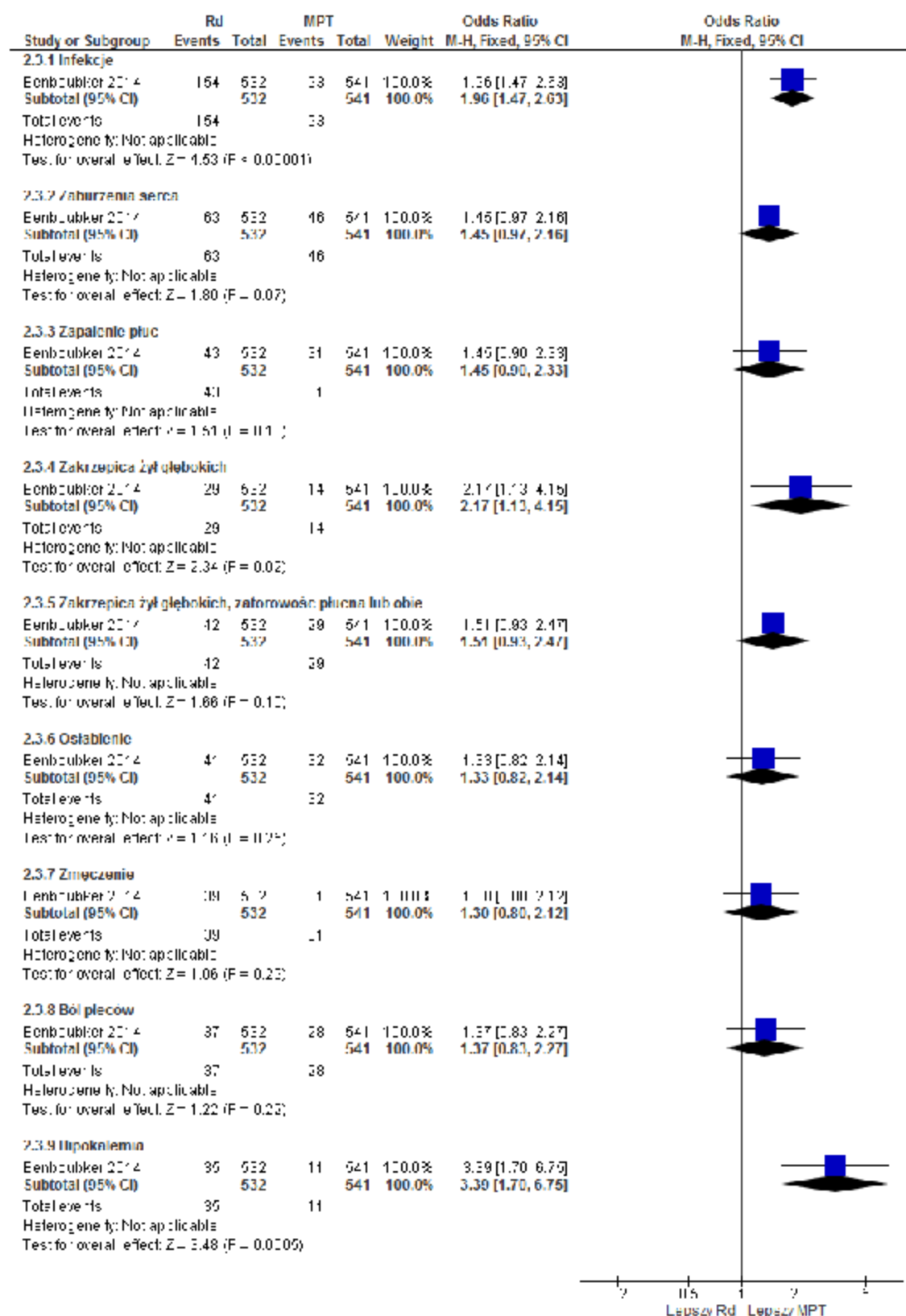
Pozostałe niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

**Tab. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane.**

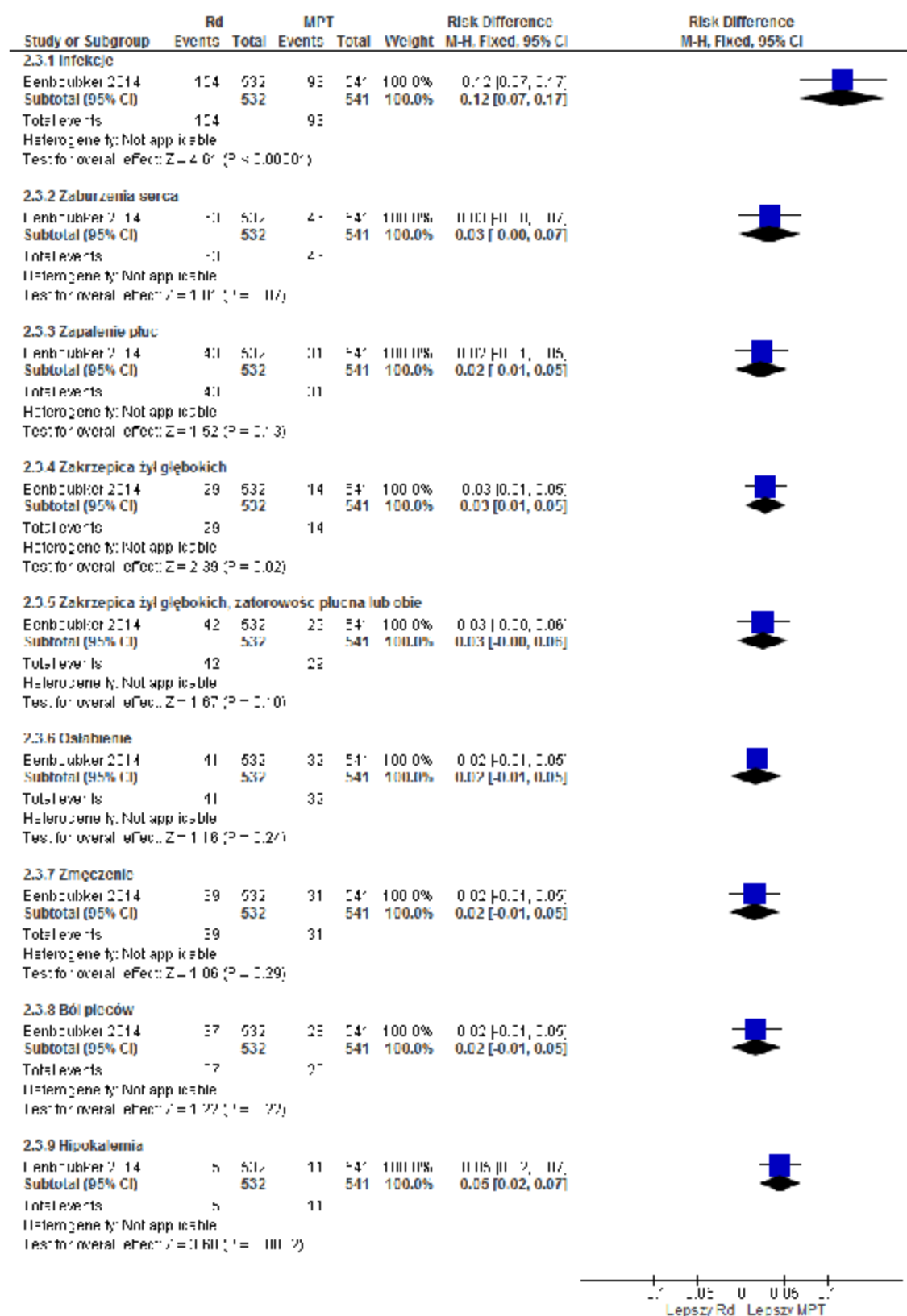
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4</b>							
Infekcje	1	532/541	1,96 [1,47; 2,63]	<0,00001	0,12 [0,07; 0,17]	<0,00001	8 [5; 14]
Zaburzenia serca	1	532/541	1,45 [0,97; 2,16]	ns	0,03 [-0,003; 0,07]	ns	na
Zapalenie płuc	1	532/541	1,45 [0,90; 2,33]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zakrzepica żył głębokich	1	532/541	2,17 [1,13; 4,15]	0,02	0,03 [0,01; 0,05]	0,02	34 [19; 193]

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub obie	1	532/541	1,51 [0,93; 2,47]	ns	0,03 [-0,004; 0,06]	ns	na
Osłabienie	1	532/541	1,33 [0,82; 2,14]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zmęczenie	1	532/541	1,30 [0,80; 2,12]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Ból pleców	1	532/541	1,37 [0,83; 2,27]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Hipokalemia	1	532/541	3,39 [1,70; 6,75]	0,0005	0,05 [0,02; 0,07]	0,0002	22 [14; 47]
Hiperglikemia	1	532/541	3,28 [1,53; 7,03]	0,002	0,04 [0,01; 0,06]	0,001	27 [17; 70]
Wysypka	1	532/541	1,21 [0,72; 2,03]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Zaćma	1	532/541	11,10 [3,37; 36,52]	<0,0001	0,05 [0,03; 0,07]	<0,00001	18 [13; 31]
Duszność	1	532/541	1,74 [0,96; 3,15]	ns	0,02 [-0,002; 0,05]	ns	na
Zaparcia	1	532/541	0,41 [0,21; 0,81]	0,01	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,008	na
Neuropatia czuciowa	1	532/541	0,11 [0,05; 0,26]	<0,00001	-0,08 [-0,11; -0,06]	<0,00001	na
Biegunka	1	532/541	2,74 [1,20; 6,24]	0,02	0,02 [0,01; 0,04]	0,01	40 [22; 189]
Zawał mięśnia sercowego/cchoroba niedokrwienia serca	1	532/541	2,89 [1,60; 5,19]	0,0004	0,05 [0,02; 0,08]	0,0002	19 [12; 41]

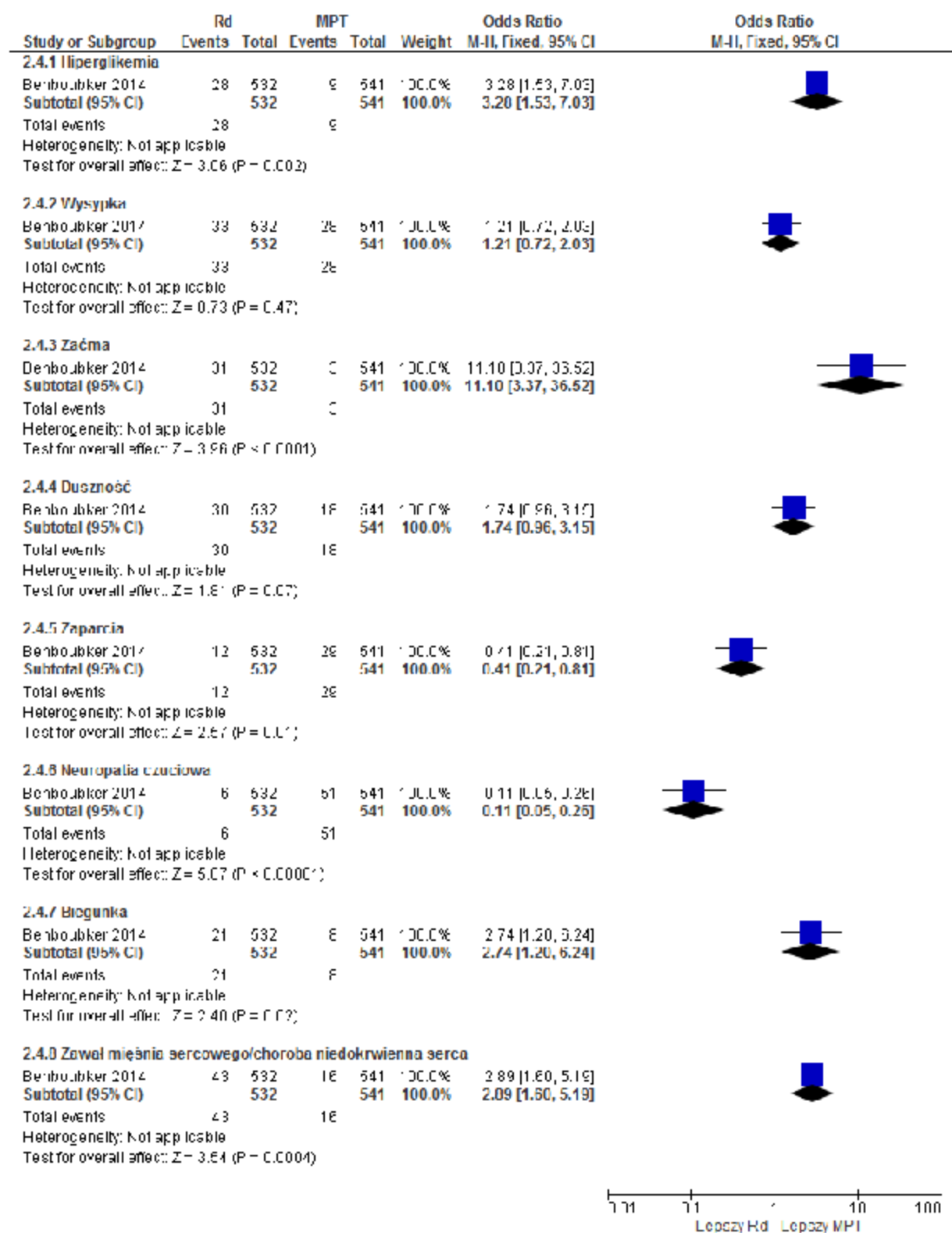
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 1 (OR).



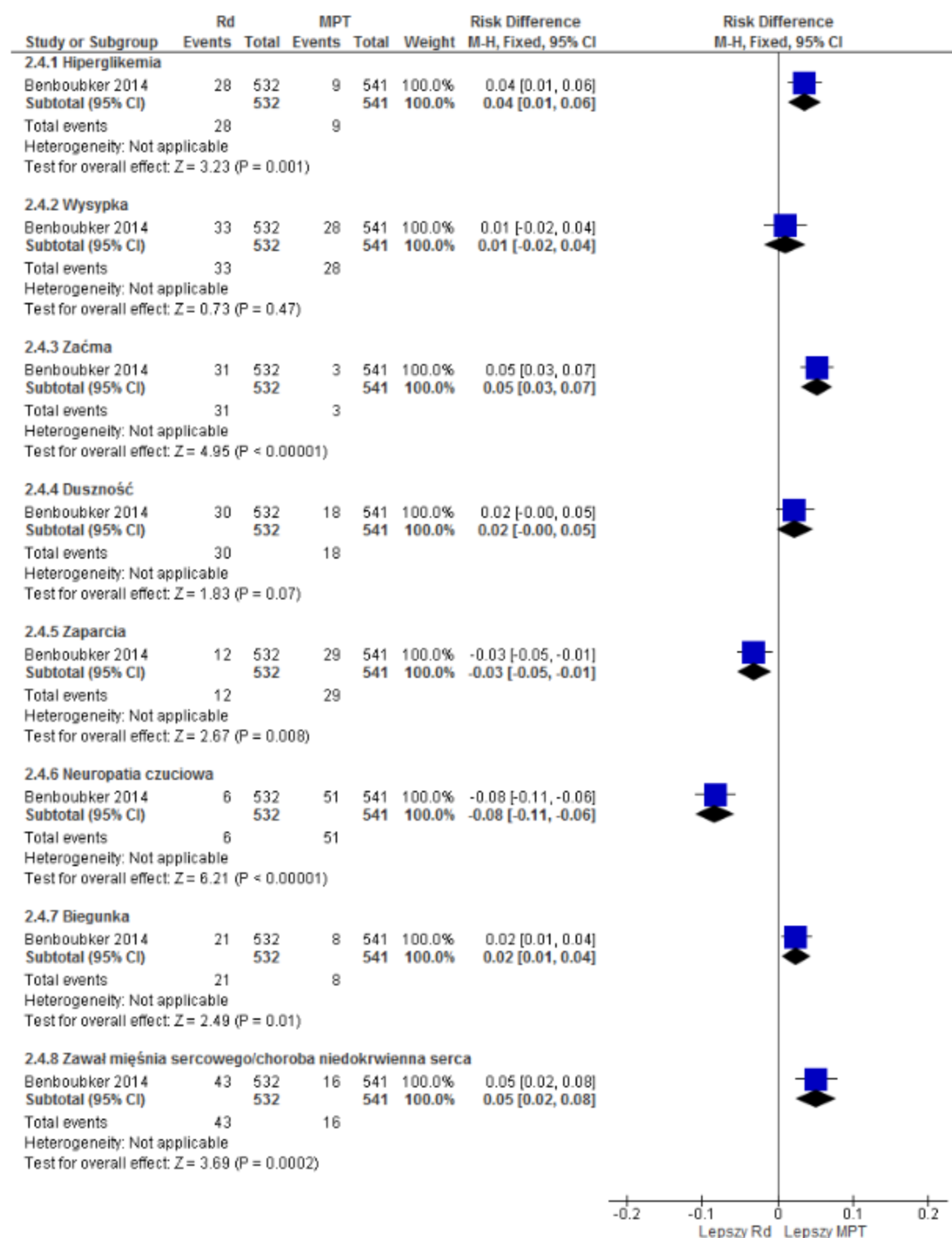
**Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 1 (RD).**



Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 2 (OR).



**Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 2 (RD).**





### 6.1.3.1 Przedłużona obserwacja

Przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki:

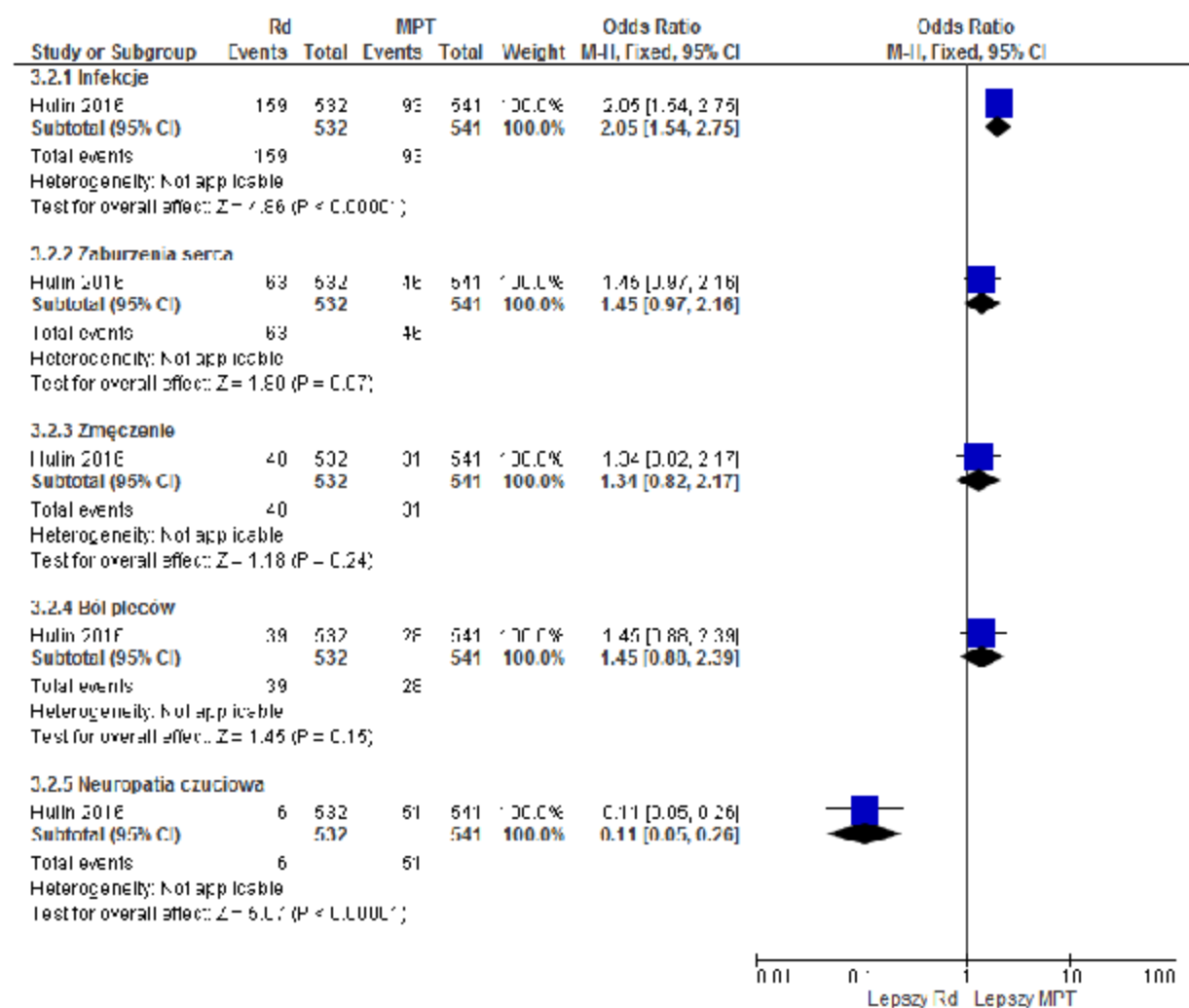
- mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hulin 2016:
  - istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem: infekcje: OR=2,05 [95%CI: 1,54; 2,75], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,08; 0,18], p=<0,00001; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 13]; zaćma: OR=11,86 [95%CI: 3,61; 38,91], p<0,0001; RD=0,06 [95%CI: 0,04; 0,08], p<0,00001; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=17 [95%CI: 12; 28]; zakrzepica żył głębokich: OR=2,17 [95%CI: 1,13; 4,15], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,02; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=34 [95%CI: 19; 193]; istotnie statystycznie częściej w grupie MPT: neuropatia czuciowa: OR=0,11 [95%CI: 0,05; 0,26], p<0,00001; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,06], p<0,00001; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na;
- mediana okresu obserwacji 67 miesięcy, publikacja Facon 2018:
  - istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem: infekcje: OR=2,26 [95%CI: 1,70; 3,02], p<0,00001; RD=0,15 [95%CI: 0,10; 0,20], p<0,00001; NNH<sub>67 mies.</sub>=6 [95%CI: 5; 10]; zaćma: OR=8,01 [95%CI: 3,12; 20,55], p<0,0001; RD=0,06 [95%CI: 0,04; 0,08], p<0,00001; NNH<sub>67 mies.</sub>=16 [95%CI: 11; 26]; biegunka: OR=5,73 [95%CI: 2,19; 15,00], p=0,0004; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], p<0,0001; NNH<sub>67 mies.</sub>=24 [95%CI: 16; 47]; istotnie statystycznie częściej w grupie MPT: zaparcia: OR=0,40 [95%CI: 0,20; 0,82], p=0,01; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], p=0,009; NNH<sub>67 mies.</sub>=na; neuropatia czuciowa: OR=0,10 [95%CI: 0,04; 0,24], p<0,00001; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,06], p<0,00001; NNH<sub>67 mies.</sub>=na.

**Tab. 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2018): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane.**

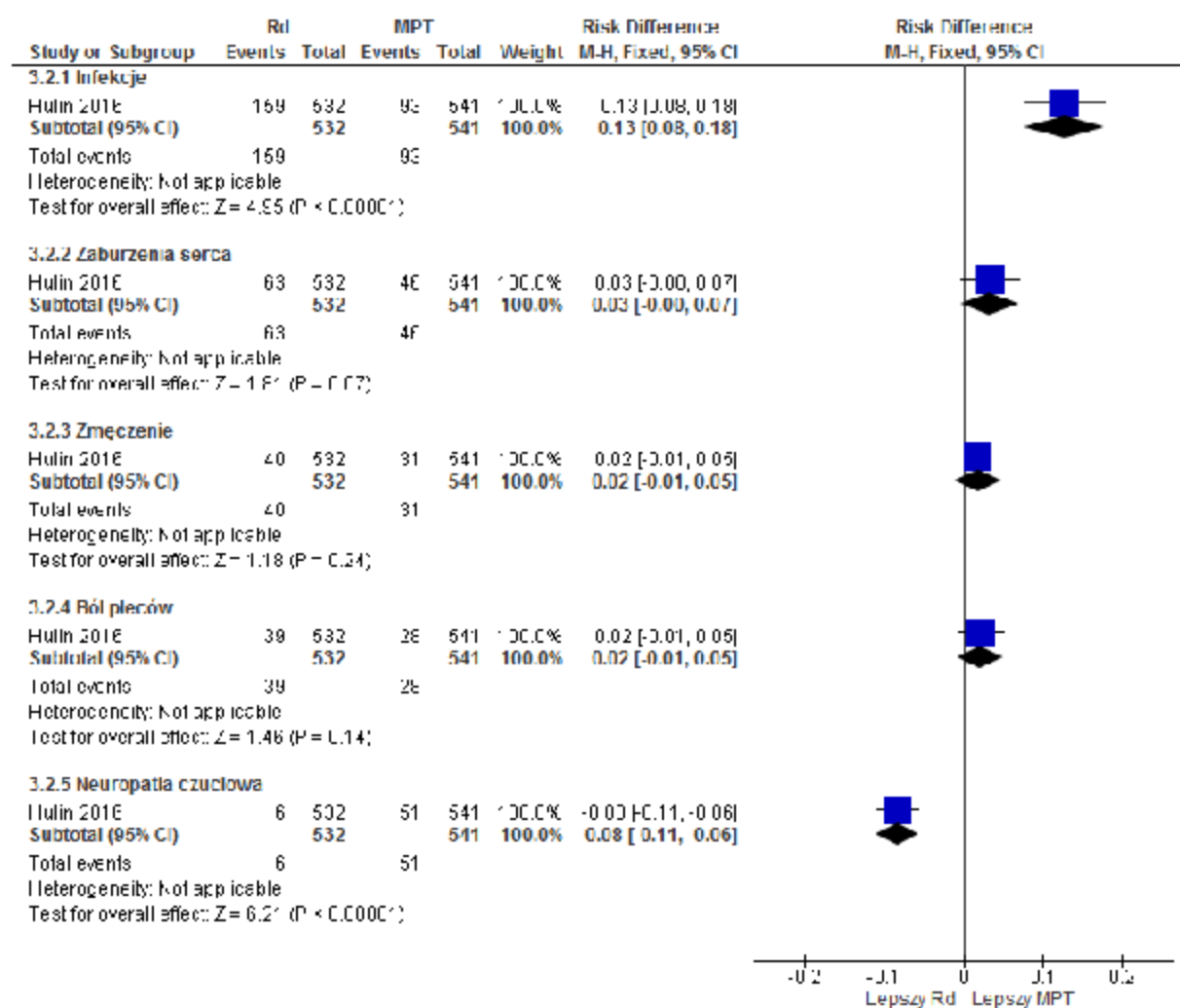
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - mediana okresu obserwacji 45,5 mies.							
Infekcje	1	532/541	2,05 [1,54; 2,75]	<0,00001	0,13 [0,08; 0,18]	<0,00001	7 [5; 13]
Zaburzenia serca	1	532/541	1,45 [0,97; 2,16]	ns	0,03 [-0,003; 0,07]	ns	na
Zmęczenie	1	532/541	1,34 [0,82; 2,17]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Ból pleców	1	532/541	1,45 [0,88; 2,39]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Neuropatia czuciowa	1	532/541	0,11 [0,05; 0,26]	<0,00001	-0,08 [-0,11; -0,06]	<0,00001	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - mediana okresu obserwacji 67 mies.							
Infekcje	1	532/541	2,26 [1,70; 3,02]	<0,00001	0,15 [0,10; 0,20]	<0,00001	6 [5; 10]
Zapalenie płuc	1	532/541	1,58 [0,99; 2,51]	0,054	0,03 [-0,0004; 0,06]	0,053	na
Zakrzepica żył głębokich	1	532/541	1,75 [0,93; 3,29]	ns	0,02 [-0,002; 0,04]	ns	na
Zatorow ość płucna	1	532/541	0,97 [0,53; 1,78]	ns	-0,001 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zaćma	1	532/541	8,01 [3,12; 20,55]	<0,0001	0,06 [0,04; 0,08]	<0,00001	16 [11; 26]
Zaparcia	1	532/541	0,40 [0,20; 0,82]	0,01	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,009	na
Neuropatia czuciowa	1	532/541	0,10 [0,04; 0,24]	<0,00001	-0,08 [-0,11; -0,06]	<0,00001	na
Biegunka	1	532/541	5,73 [2,19; 15,00]	0,0004	0,04 [0,02; 0,06]	<0,0001	24 [16; 47]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - mediana okresu obserwacji 45,5 mies.							
Zaćma	1	532/541	11,86 [3,61; 38,91]	<0,0001	0,06 [0,04; 0,08]	<0,00001	17 [12; 28]
Zakrzepica żył głębokich	1	532/541	2,17 [1,13; 4,15]	0,02	0,03 [0,01; 0,05]	0,02	34 [19; 193]
Zatorow ość płucna	1	532/541	1,02 [0,54; 1,91]	ns	0,001 [-0,02; 0,02]	ns	na

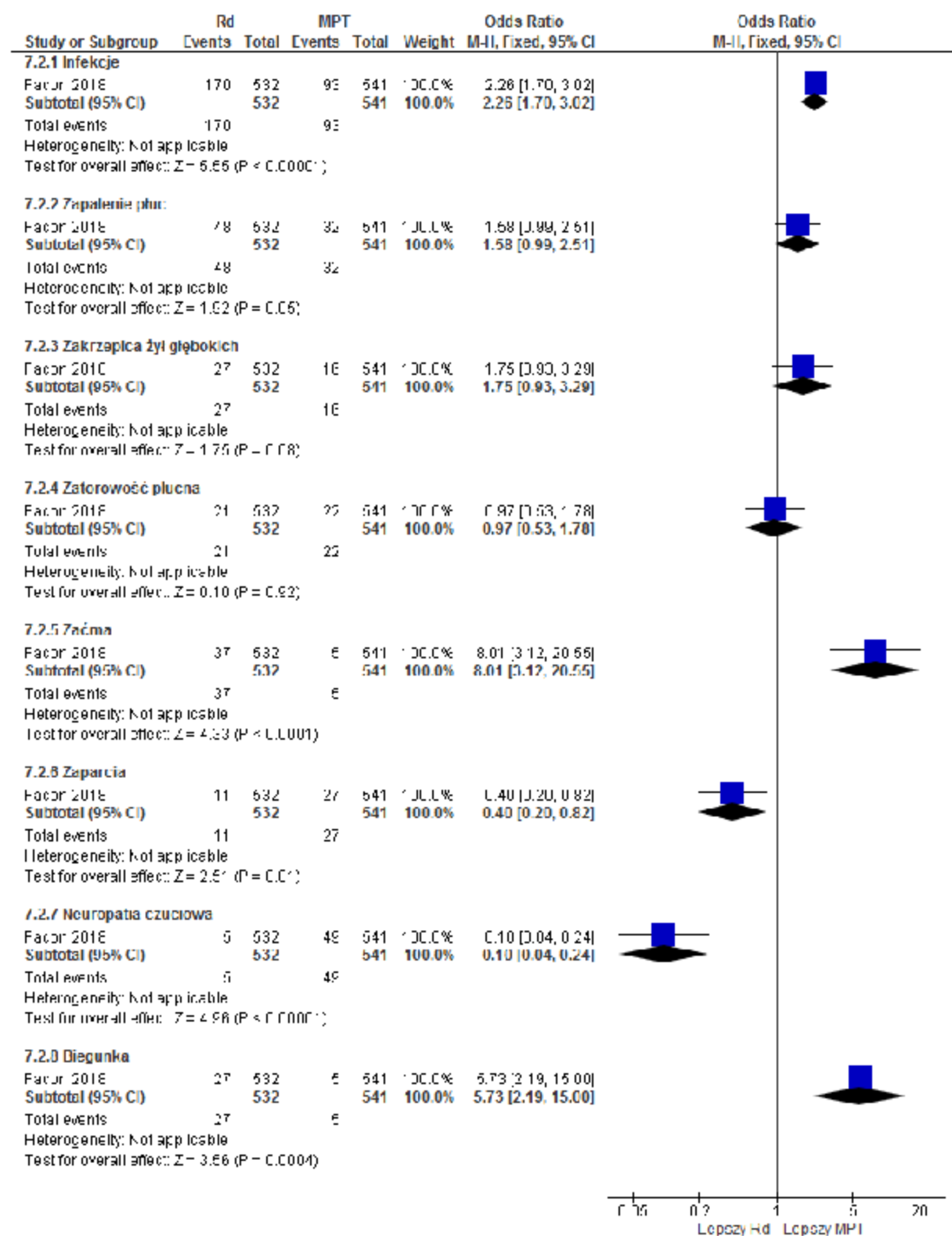
Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).



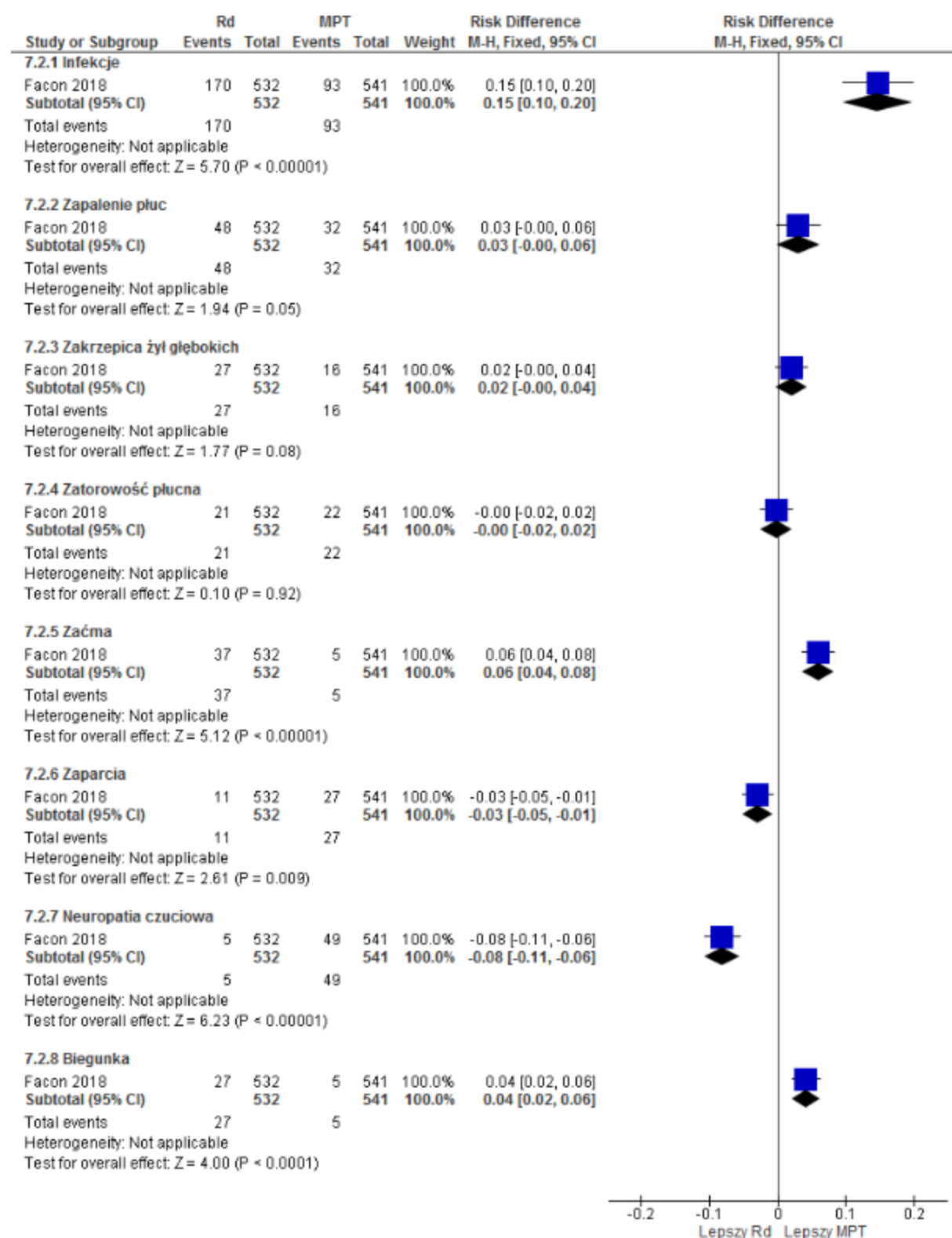
**Ryc. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).**



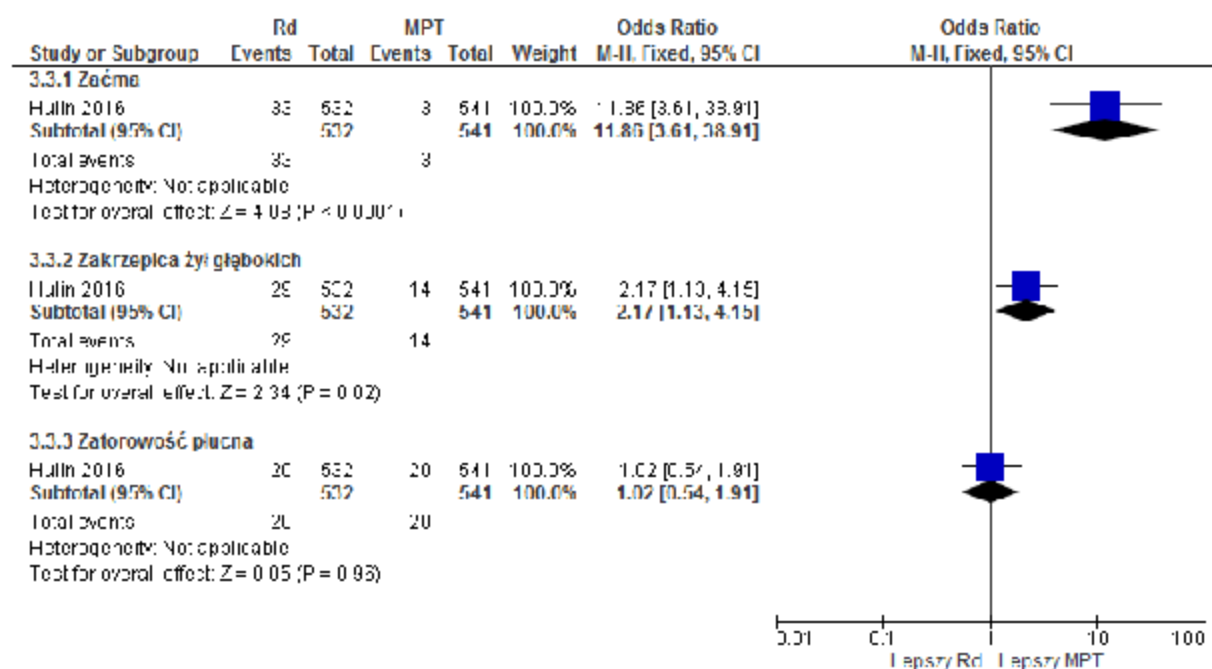
Ryc. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).



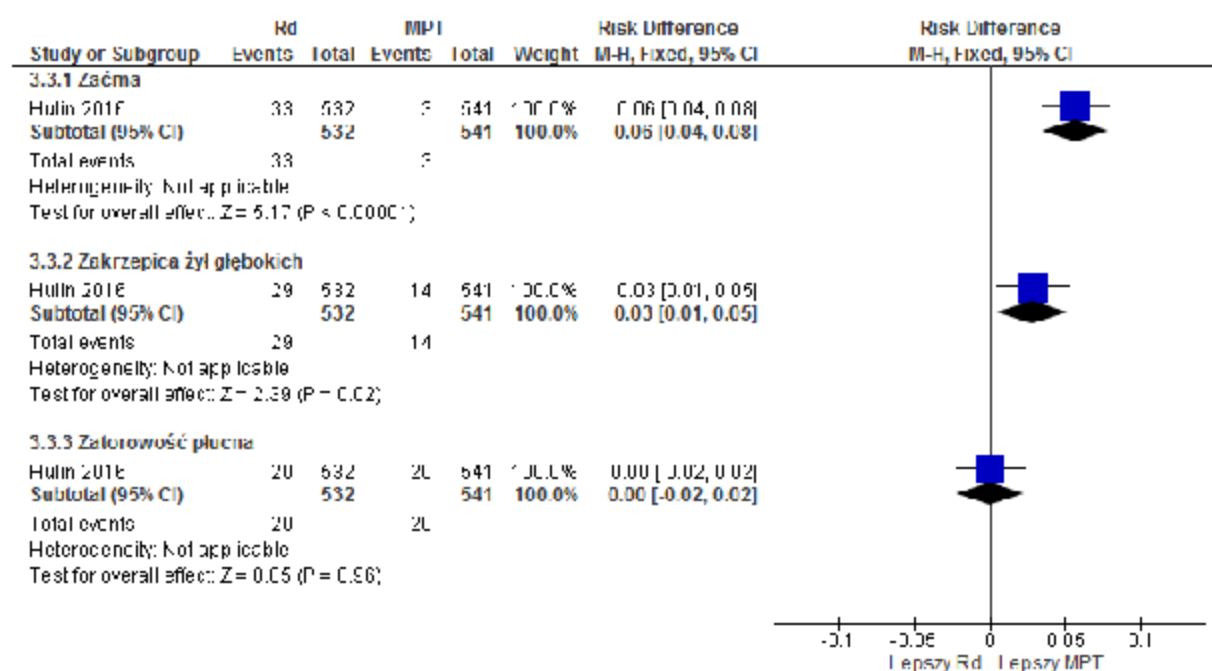
**Ryc. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).**



Ryc. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).



Ryc. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).



#### 6.1.4 Drugie pierwotne nowotwory

Drugie pierwotne nowotwory hematologiczne występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem niż w grupie

chorych leczonych MPT (OR=0,17 [95%CI: 0,04; 0,75], p=0,02; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], p=0,007; NNH<sub>37 mies.</sub>=na).

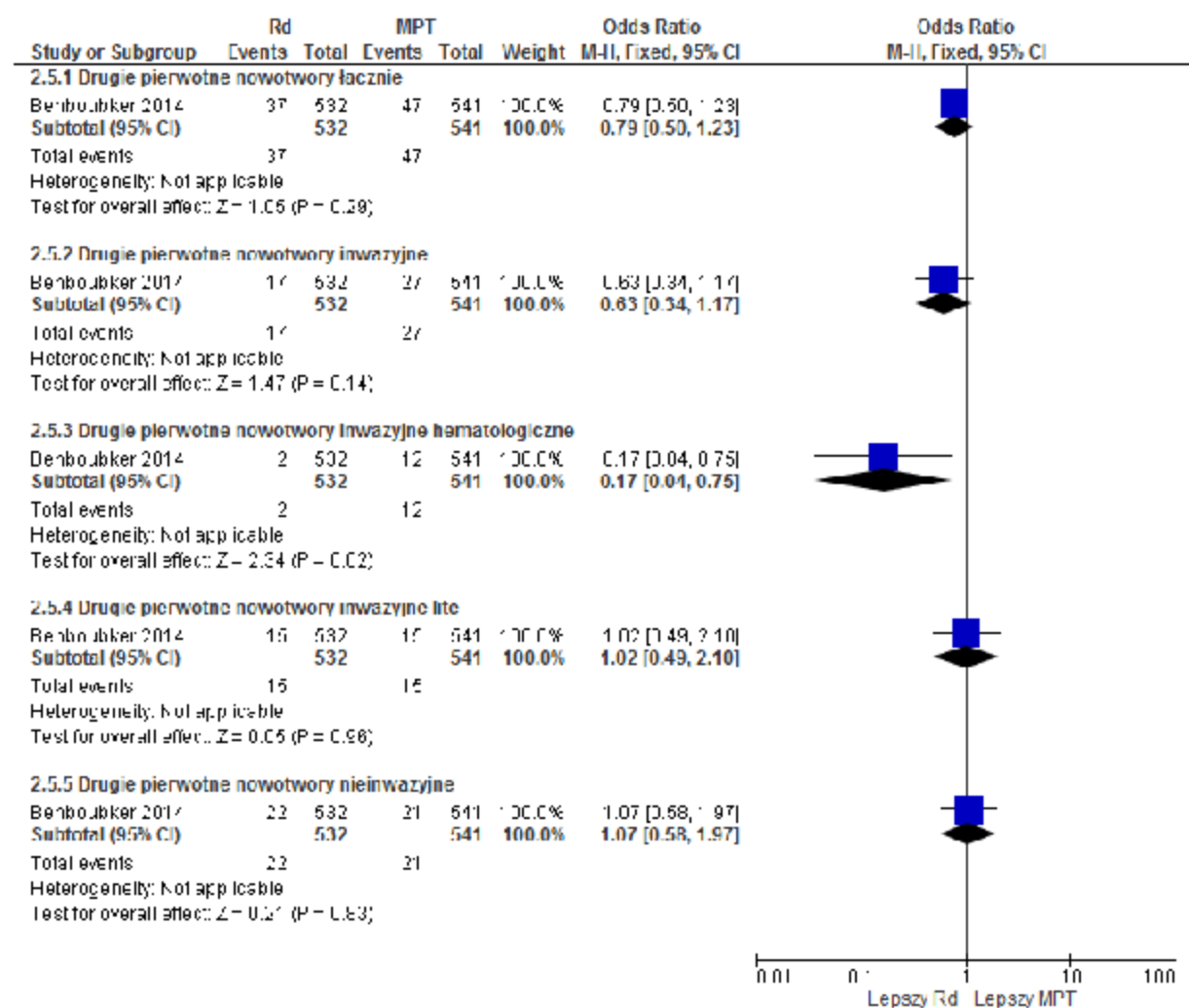
Częstości występowania pozostałych drugich pierwotnych nowotworów były zbliżone w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT.

**Tab. 91. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory.**

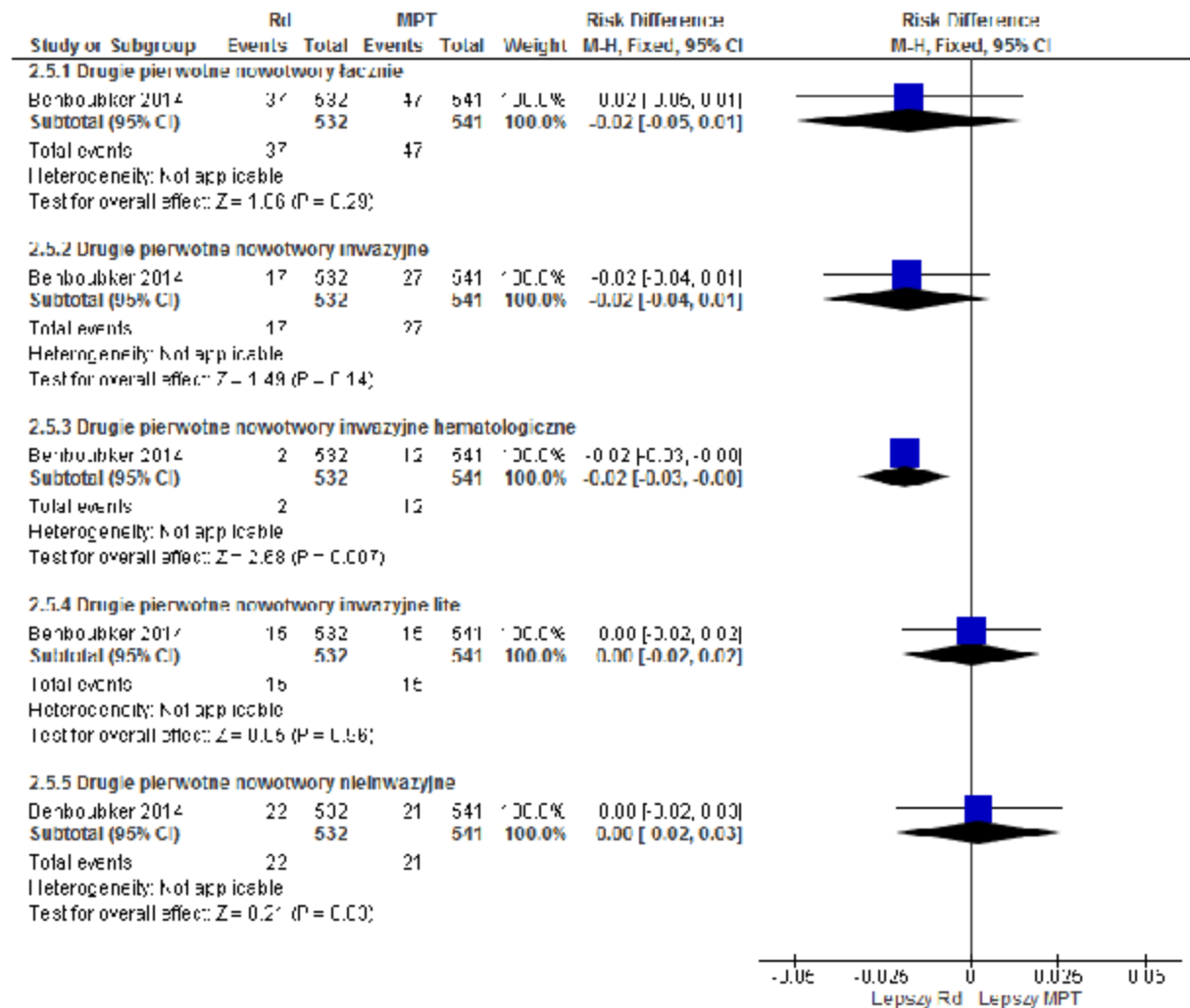
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Drugie pierwotne nowotwory łącznie	1	532/541	0,79 [0,50; 1,23]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
Drugie pierwotne nowotwory inwazyjne	1	532/541	0,63 [0,34; 1,17]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na
Drugie pierwotne nowotwory hematologiczne	1	532/541	0,17 [0,04; 0,75]	0,02	-0,02 [-0,03; -0,004]	0,007	na
Drugie pierwotne nowotwory łagwe	1	532/541	1,02 [0,49; 2,10]	ns	0,0005 [-0,02; 0,02]	ns	na
Drugie pierwotne nowotwory nieinwazyjne	1	532/541	1,07 [0,58; 1,97]	ns	0,003 [-0,02; 0,03]	ns	na



Ryc. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (OR).



**Ryc. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (RD).**



### **Liczba zdarzeń drugich pierwotnych nowotworów**

W grupach lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT obserwowano zbliżone liczby zdarzeń drugich pierwotnych nowotworów.

**Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory – analiza liczby zdarzeń.**

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat [95%CI]		IRD [95%CI]	p	IRR [95%CI]	p
	Rd	MPT				
Drugie pierwotne nowotwory łącznie	2,76 [2,00; 3,81]	3,68 [2,76; 4,89]	-0,009 [-0,059; 0,041]	0,72	0,750 [0,157; 3,572]	0,72
Drugie pierwotne nowotwory inwazyjne	1,24 [0,77; 1,99]	2,07 [1,42; 3,03]	-0,008 [-0,044; 0,027]	0,65	0,599 [0,065; 5,547]	0,65
Drugie pierwotne nowotwory hematologiczne	0,14 [0,04; 0,58]	0,91 [0,52; 1,61]	-0,008 [-0,028; 0,012]	0,45	0,154 [0,001; 42,732]	0,51
Drugie pierwotne nowotwory łagwe	1,09 [0,66; 1,81]	1,15 [0,69; 1,90]	-0,001 [-0,03; 0,029]	0,97	0,948 [0,069; 13,02]	0,97
Drugie pierwotne nowotwory nieinwazyjne	1,62 [1,07; 2,46]	1,62 [1,05; 2,48]	0,000 [-0,035; 0,035]	1,00	1,000 [0,113; 8,826]	1,00

#### 6.1.4.1 Przedłużona obserwacja

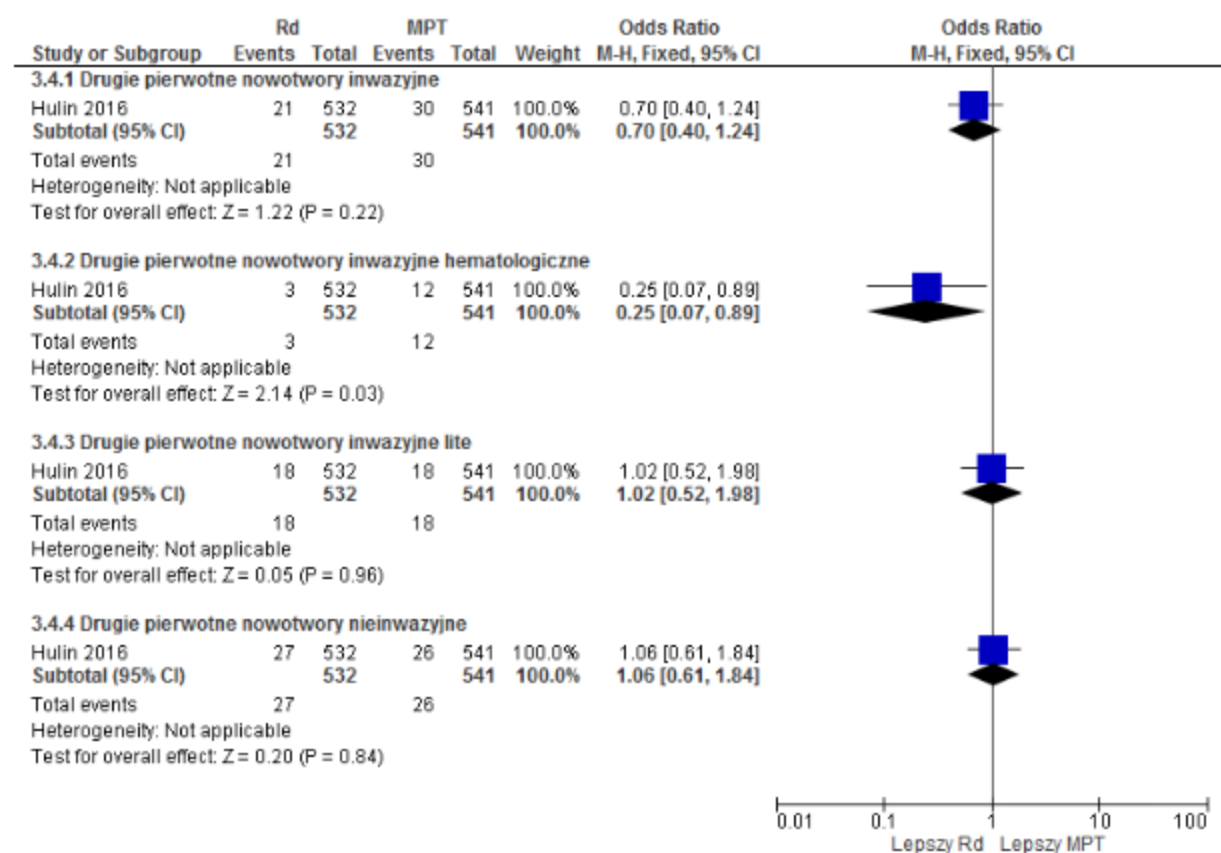
Przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki:

- mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hulin 2016:
  - drugie pierwotne nowotwory hematologiczne: OR=0,25 [95%CI: 0,07; 0,89], p=0,03; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,003], p=0,02; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na;
- mediana okresu obserwacji 67 miesiąca, publikacja Facon 2018:
  - drugie pierwotne nowotwory hematologiczne: OR=0,29 [95%CI: 0,09; 0,87], p=0,03; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,003], p=0,02; NNH<sub>67 mies.</sub>=na.

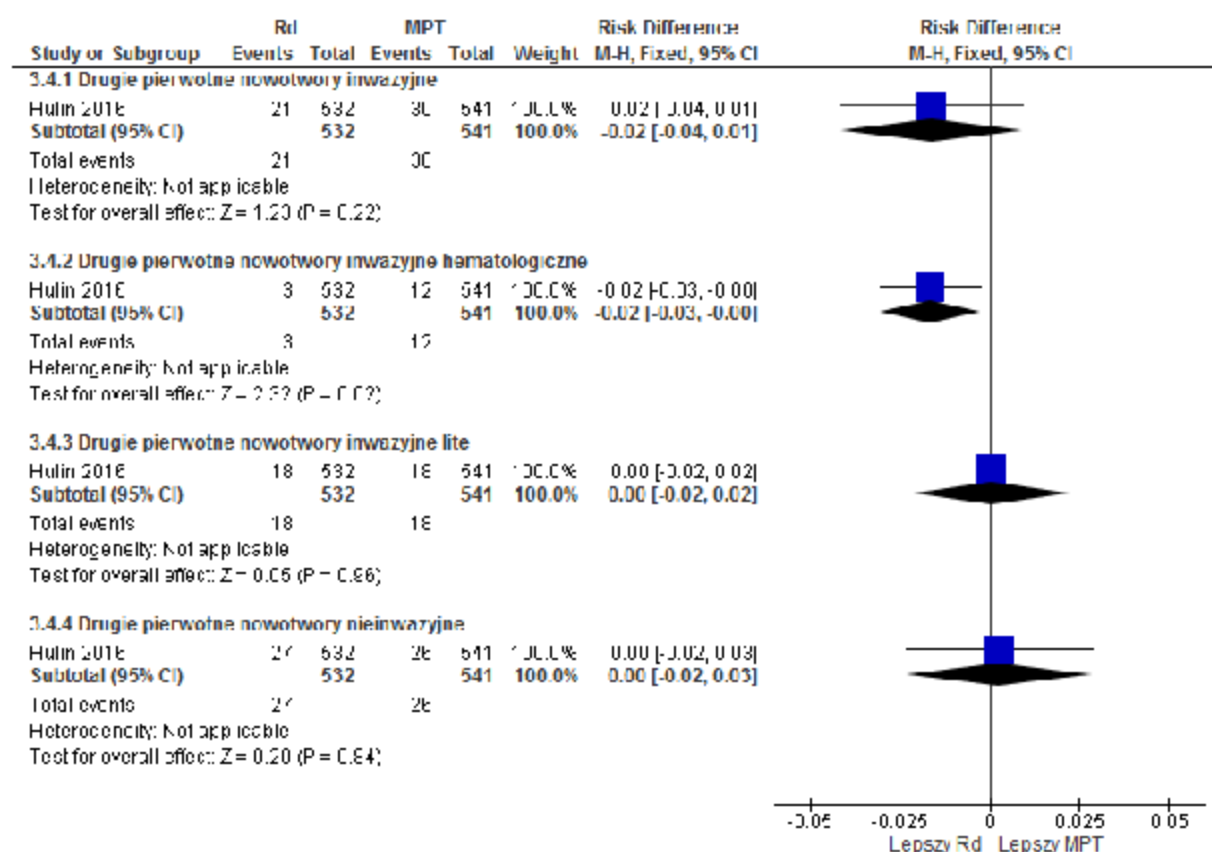
**Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Mediana okresu obserwacji 45,5 mies.							
Drugie pierwotne nowotwory inwazyjne	1	532/541	0,70 [0,40; 1,24]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na
Drugie pierwotne nowotwory hematologiczne	1	532/541	0,25 [0,07; 0,89]	0,03	-0,02 [-0,03; -0,003]	0,02	na
Drugie pierwotne nowotwory lite	1	532/541	1,02 [0,52; 1,98]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Drugie pierwotne nowotwory nieinwazyjne	1	532/541	1,06 [0,61; 1,84]	ns	0,001 [-0,02; 0,03]	ns	na
Mediana okresu obserwacji 67 mies.							
Drugie pierwotne nowotwory inwazyjne	1	532/541	0,78 [0,50; 1,23]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
Drugie pierwotne nowotwory hematologiczne	1	532/541	0,29 [0,09; 0,87]	0,03	-0,02 [-0,03; -0,003]	0,02	na
Drugie pierwotne nowotwory lite	1	532/541	1,02 [0,61; 1,69]	ns	0,001 [-0,03; 0,03]	ns	na

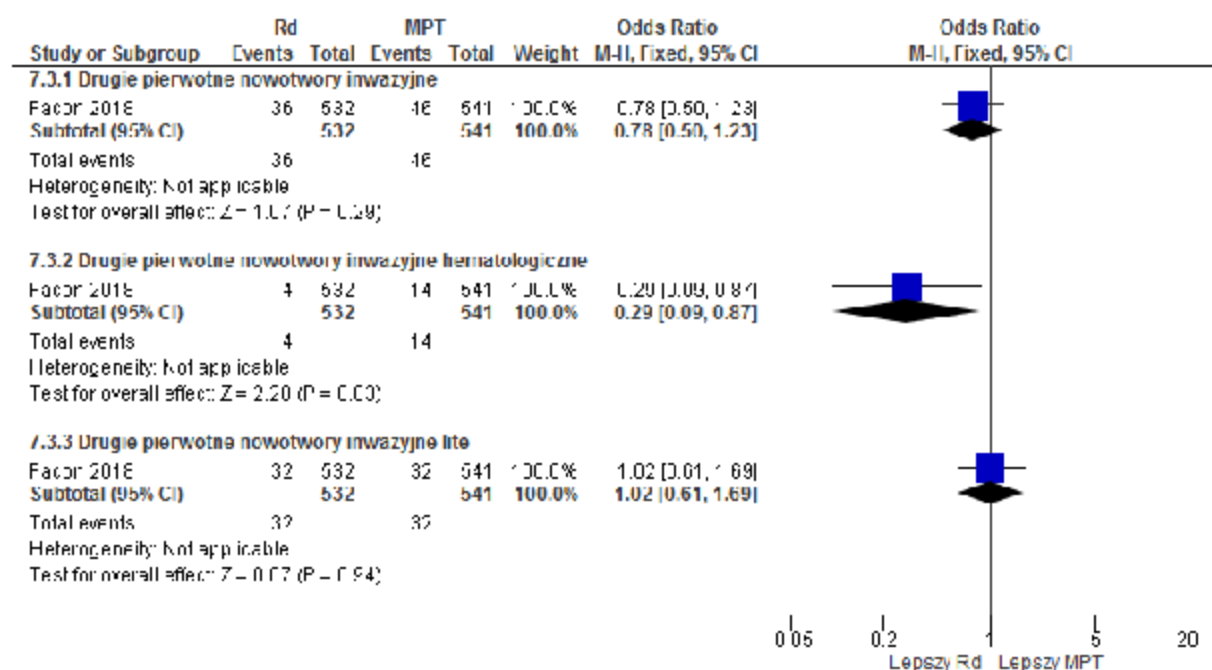
**Ryc. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (OR).**



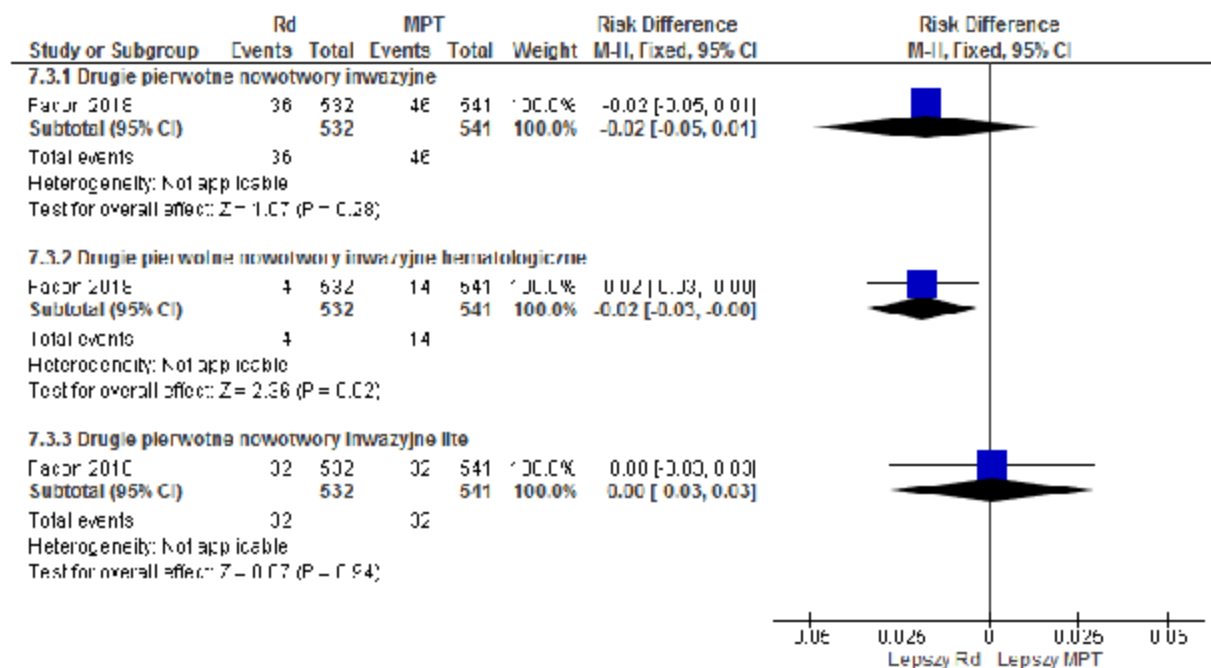
**Ryc. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (RD).**



**Ryc. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (OR).**



Ryc. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (RD).



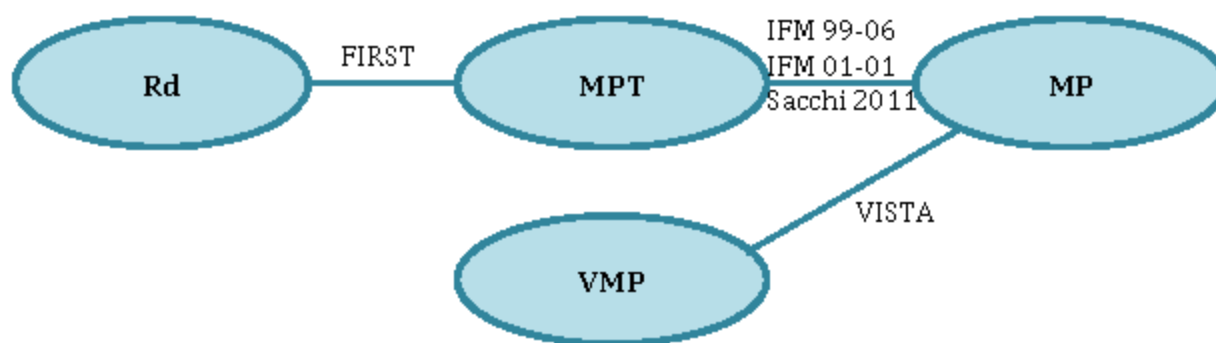
### 6.1.5 Subpopulacje

Analiza w podgrupach po 45,5 miesiąca obserwacji (publikacja Dimopoulos 2016 - ocena wpływu niewydolności nerek na wyniki w badaniu FIRST) wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa pomiędzy grupami chorych z poszczególnymi poziomami niewydolności nerek. Wyjątek stanowiły anemia oraz wysypka, których częstości wzrastały wraz ze stopniem niewydolności nerek (anemia: CrCl $\geq$ 80 ml/min: 15% vs 15%; CrCl 50-80 ml/min: 18% vs 15%; CrCl 30-50 ml/min: 22% vs 23%; CrCl $<$ 30 ml/min: 27% vs 35%; wysypka: CrCl $\geq$ 80 ml/min: 4% vs 4%; CrCl 50-80 ml/min: 5% vs 4%; CrCl 30-50 ml/min: 7% vs 9%; CrCl $<$ 30 ml/min: 20% vs 6%).

## 6.2 Rd vs VMP – porównanie pośrednie

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz schemat VMP, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego zgodnie z poniższym schematem.

Ryc. 81. Schemat porównania pośredniego Rd z VMP.



W celu porównania pośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i schematu VMP wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.6).

Szczegółowe wyniki porównania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze schematem MPT przedstawiono powyżej w rozdziale 6.1.

Wyniki porównań Rd vs MPT, MPT vs MP oraz VMP vs MP (niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego) w zakresie punktów końcowych umożliwiających porównanie pośrednie przedstawiono w tabelach poniżej.



Tab. 94. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim Rd vs VMP.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Neutropenia st. 3-4, n (%)	Anemia st. 3-4, n (%)	Trombocytopenia st. 3-4, n (%)
<b>Rd vs MPT</b>					
<b>FIRST</b>		*	**	**	**
Rd	532	157 (30)	151 (28)	99 (19)	45 (8)
MPT	541	153 (28)	243 (45)	102 (19)	60 (11)
<b>MPT vs MP</b>					
<b>IFM 99-06***</b>					
MPT	124	bd	60 (48)	17 (14)	17 (14)
MP	193	bd	51 (26)	27 (14)	19 (10)
<b>IFM 01-01#</b>					
MPT	113	48 (42)	26 (23)	bd	bd
MP	116	15 (13)	10 (9)	bd	bd
<b>Sacchi 2011##</b>					
MPT	64	bd	18 (28)	bd	bd
MP	54	bd	7 (13)	bd	bd
<b>VMP vs MP</b>					
<b>VISTA</b>		###	###	###	###
VMP	340	52 (15)	136 (40)	65 (19)	129 (38)
MP	337	48 (14)	128 (38)	94 (28)	104 (31)

\* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014); \*\* z uwagi na dostępność danych jedynie w postaci odsetków chorych dla mediany okresu obserwacji 67 mies. (publikacja Facon 2018) w analizie uwzględniono dane dla mediany okresu obserwacji 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016); \*\*\* mediana okresu obserwacji 51,5 miesiąca; # mediana okresu obserwacji 47,5 miesiąca; ## mediana okresu obserwacji 30 miesięcy; ### mediana okresu obserwacji 36,7 miesiąca (publikacja Mateos 2010).

**Tab. 95. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim Rd vs VMP – cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Zapalenie płuc st. 3-4, n (%)	Zakrzepica żył głębokich st. 3-4, n (%)	Zaparcia st. 3-4, n (%)	Neuropatia czuciowa st. 3-4, n (%)
<b>Rd vs MPT</b>					
<b>FIRST</b>		*	*	*	** <sup>†</sup>
Rd	532	43 (8)	29 (5)	12 (2)	6 (1)
MPT	541	31 (6)	14 (3)	29 (5)	51 (9)
<b>MPT vs MP</b>					
<b>IFM 99-06***</b>					††
MPT	124	9 (7)	bd	13 (10)	7 (6)
MP	193	5 (3)	bd	0 (0)	0 (0)
<b>IFM 01-01#</b>				^^	††
MPT	113	bd	bd	19 (17)	2 (2)
MP	116	bd	bd	12 (10)	2 (2)
<b>Sacchi 2011##</b>					††
MPT	64	bd	7 (11)	11 (17)	4 (6)
MP	54	bd	0 (0)	3 (6)	0 (0)
<b>VMP vs MP</b>					
<b>VISTA</b>		###	^	^	### <sup>†</sup>
VMP	340	24 (7)	3 (1)	2 (1)	48 (14)
MP	337	17 (5)	2 (1)	0 (0)	0 (0)

\* z uwagi na dostępność danych jedynie w postaci odsetków chorych dla mediany okresu obserwacji 67 mies. (publikacja Facon 2018) w analizie uwzględniono dane dla mediany okresu obserwacji 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014); \*\* z uwagi na dostępność danych jedynie w postaci odsetków chorych dla mediany okresu obserwacji 67 mies. (publikacja Facon 2018) w analizie uwzględniono dane dla mediany okresu obserwacji 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016); \*\*\* mediana okresu obserwacji 51,5 miesiąca; # mediana okresu obserwacji 47,5 miesiąca; ## mediana okresu obserwacji 30 miesięcy; ### mediana okresu obserwacji 36,7 miesiąca (publikacja Mateos 2010); ^ mediana okresu obserwacji 16,3 miesiąca (publikacja Miguel 2008); ^^ stopnia 2-3; † *peripheral sensory neuropathy*; †† *peripheral neuropathy*.

## 6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

### 6.2.1.1 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (OR=4,83 [95%CI: 2,12; 11,04],  $p<0,05$ ; RD=0,30 [95%CI: 0,17; 0,43],  $p<0,05$ ), przy czym różnice mogą wynikać z różnej długości stosowania analizowanych schematów leczenia.

**Tab. 96. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.**

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
VMP MP	1	340 337	52 48	1,09 [0,71; 1,66], $p=ns$ 0,01 [-0,04; 0,06], $p=ns$	
MPT MP	1	113 116	48 15	4,97 [2,57; 9,60], $p<0,00001$ 0,30 [0,19; 0,41], $p<0,00001$	
Rd MPT	1	532 541	157 153	1,06 [0,82; 1,38], $p=ns$ 0,01 [-0,04; 0,07], $p=ns$	<b>4,83 [2,12; 11,04], <math>p&lt;0,05</math></b> <b>0,30 [0,17; 0,43], <math>p&lt;0,05</math></b>

## 6.2.2 Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4

### 6.2.2.1 Neutropenia

Na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania neutropenii stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=1,23 [95%CI: 0,71; 2,13],  $p=ns$ ; RD=-0,01 [95%CI: -0,12; 0,10],  $p=ns$ ).

**Tab. 97. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Neutropenia.**

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
VMP MP	1	340 337	136 128	1,09 [0,80; 1,48], $p=ns$ 0,02 [-0,05; 0,09], $p=ns$	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
MPT MP	3	301 363	104 68	2,74 [1,88; 3,98], p<0,00001 0,18 [0,12; 0,25], p<0,00001	
Rd MPT	1	532 541	151 243	0,49 [0,38; 0,63], p<0,00001 -0,17 [-0,22; -0,11], p<0,00001	<b>1,23 [0,71; 2,13], p=ns</b> <b>-0,01 [-0,12; 0,10], p=ns</b>

### 6.2.2.2 Anemia

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania anemii stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=1,57 [95%CI: 0,70; 3,53], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,03; 0,20], p=ns).

**Tab. 98. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Anemia.**

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
VMP MP	1	340 337	65 94	0,61 [0,43; 0,88], p=0,007 -0,09 [-0,15; -0,02], p=0,007	
MPT MP	1	124 193	17 27	0,98 [0,51; 1,88], p=ns -0,003 [-0,08; 0,08], p=ns	
Rd MPT	1	532 541	99 102	0,98 [0,72; 1,34], p=ns -0,002 [-0,05; 0,04], p=ns	<b>1,57 [0,70; 3,53], p=ns</b> <b>0,09 [-0,03; 0,20], p=ns</b>

### 6.2.2.3 Trombocytopenia

Porównanie pośrednie wykazało porównywalne częstości występowania trombocytopenii stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=0,78 [95%CI: 0,33; 1,87], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,17; 0,05], p=ns).

**Tab. 99. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Trombocytopenia.**

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
VMP MP	1	340 337	129 104	1,37 [0,996; 1,88], p=ns 0,07 [-0,001; 0,14], p=ns	
MPT MP	1	124 193	17 19	1,45 [0,72; 2,92], p=ns 0,04 [-0,04; 0,11], p=ns	
Rd MPT	1	532 541	45 60	0,74 [0,49; 1,11], p=ns -0,03 [-0,06; 0,01], p=ns	<b>0,78 [0,33; 1,87], p=ns</b> <b>-0,06 [-0,17; 0,05], p=ns</b>

### 6.2.3 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4

#### 6.2.3.1 Zapalenie płuc

Na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zapalenia płuc stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=2,98 [95%CI: 0,75; 11,79], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns).

**Tab. 100. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zapalenie płuc.**

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
VMP MP	1	340 337	24 17	1,43 [0,75; 2,71], p=ns 0,02 [-0,02; 0,06], p=ns	
MPT MP	1	124 193	9 5	2,94 [0,96; 9,00], p=ns 0,05 [-0,004; 0,10], p=ns	
Rd MPT	1	532 541	43 31	1,45 [0,90; 2,33], p=ns 0,02 [-0,01; 0,05], p=ns	<b>2,98 [0,75; 11,79], p=ns</b> <b>0,05 [-0,02; 0,12], p=ns</b>

### 6.2.3.2 Zakrzepica żył głębokich

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakrzepicy żył głębokich stopnia 3-4 pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP dla parametru względnego oraz na istotnie statystycznie większą częstość występowania zakrzepicy żył głębokich stopnia 3-4 w grupie lenalidomidu dla parametru bezwzględnego (OR=20,71 [95%CI: 0,65; 658,99], p=ns; RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,22], p<0,05).

**Tab. 101. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zakrzepica żył głębokich.**

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
VMP MP	1	340 337	3 2	1,49 [0,25; 8,98], p=ns 0,003 [-0,01; 0,02], p=ns	
MPT MP	1	64 54	7 0	14,22 [0,79; 254,95], p=ns 0,11 [0,03; 0,19], p=0,009	
Rd MPT	1	532 541	29 14	2,17 [1,13; 4,15], p=0,02 0,03 [0,01; 0,05], p=0,02	<b>20,71 [0,65; 658,99], p=ns</b> <b>0,14 [0,05; 0,22], p&lt;0,05</b>

### 6.2.3.3 Zaparcia

Porównanie pośrednie wykazało porównywalne częstości występowania zaparcia stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=0,28 [95%CI: 0,01; 6,55], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,001; 0,10], p=ns).

**Tab. 102. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zaparcia.**

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
VMP MP	1	340 337	2 0	4,99 [0,24; 104,23], p=ns 0,01 [-0,004; 0,02], p=ns	
MPT MP	3	301 363	43 15	3,35 [1,83; 6,11], p<0,0001 0,09 [0,05; 0,14], p<0,0001	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
Rd	1	532	12	0,41 [0,21; 0,81], p=0,01	<b>0,28 [0,01; 6,55], p=ns</b>
MPT		541	29	-0,03 [-0,05; -0,01], p=0,008	

#### 6.2.3.4 Neuropatia czuciowa

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania neuropatii czuciowej u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (OR=0,01 [95%CI: 0,0002; 0,12], p<0,05; RD=-0,18 [95%CI: -0,23; -0,13], p<0,05).

**Tab. 103. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Neuropatia czuciowa.**

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs MPV HR [95% CI], p
VMP	1	340	48	111,92 [6,87; 1823,05], p=0,0009	<del></del>
MP		337	0	0,14 [0,10; 0,18], p<0,00001	
MPT	3	301	13	5,40 [1,58; 18,46], p=0,007	<del></del>
MP		363	2	0,04 [0,01; 0,06], p=0,005	
Rd	1	532	6	0,11 [0,05; 0,26], p<0,00001	<b><u>0,01 [0,0002; 0,12], p&lt;0,05</u></b>
MPT		541	51	-0,08 [-0,11; -0,06], p<0,00001	<b><u>-0,18 [-0,23; -0,13], p&lt;0,05</u></b>

### 6.3 VTD vs VMP – porównanie bezpośrednie

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego schematów VTD i VMP na podstawie badania UPFRONT przedstawiono w poniższych tabelach. W badaniu UPFRONT analizowano zdarzenia niepożądane w całym okresie obserwacji, bez podziału na cykle 1-8 i 9-13.

**Tab. 104. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT – zdarzenia niepożądane łącznie.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	ZN łącznie, n (%)	ZN st. $\geq 3$ łącznie, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)
<b>UPFRONT</b>				
VTD	158	153 (97)	138 (87)	67 (40)
VMP	163	151 (93)	135 (83)	65 (39)

**Tab. 105. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT – hematologiczne zdarzenia niepożądane.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Anemia, n (%)	Neutropenia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Anemia st. $\geq 3$ , n (%)	Neutropenia st. $\geq 3$ , n (%)	Trombocytopenia st. $\geq 3$ , n (%)
<b>UPFRONT</b>							
VTD	158	17 (11)	6 (4)	10 (6)	10 (6)	4 (3)	6 (4)
VMP	163	18 (11)	38 (23)	30 (18)	12 (7)	31 (19)	24 (15)

**Tab. 106. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT – zaburzenia układu pokarmowego.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Biegunka, n (%)	Zaparcia, n (%)	Nudności, n (%)	Biegunka st. $\geq 3$ , n (%)	Zaparcia st. $\geq 3$ , n (%)	Nudności st. $\geq 3$ , n (%)
<b>UPFRONT</b>							
VTD	158	18 (11)	19 (12)	12 (8)	8 (5)	3 (2)	4 (3)
VMP	163	29 (18)	10 (6)	18 (11)	16 (10)	3 (2)	6 (4)



Tab. 107. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT – infekcje.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Zapalenie płuc, n (%)	Półpasiec, n (%)	Zapalenie płuc st. $\geq 3$ , n (%)	Półpasiec st. $\geq 3$ , n (%)
<b>UPFRONT</b>					
VTD	158	12 (8)	9 (6)	10 (6)	4 (3)
VMP	163	10 (6)	10 (6)	10 (6)	5 (3)

Tab. 108. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT – zaburzenia układu nerwowego.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Neuropatia obwodowa, n (%)	Zawroty głowy, n (%)	Neuropatia obwodowa st. $\geq 3$ , n (%)	Zawroty głowy st. $\geq 3$ , n (%)
<b>UPFRONT</b>					
VTD	158	95 (60)	18 (11)	43 (27)	13 (8)
VMP	163	77 (47)	5 (3)	32 (20)	1 (<1)

Tab. 109. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT – pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Zmęczenie, n (%)	Obrzęk obwodowy, n (%)	Ból pleców, n (%)	Odwodnienie, n (%)	Zakrzepica żył głębokich, n (%)	Zatorowość płucna, n (%)
<b>UPFRONT</b>							
VTD	158	33 (21)	35 (22)	11 (7)	12 (8)	6 (4)	5 (3)
VMP	163	25 (15)	11 (7)	14 (9)	17 (10)	3 (2)	1 (<1)

Tab. 110. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT – pozostałe zdarzenia niepożądane st.  $\geq 3$ .

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Zmęczenie st. $\geq 3$ , n (%)	Obrzęk obwodowy st. $\geq 3$ , n (%)	Ból pleców st. $\geq 3$ , n (%)	Odwodnienie st. $\geq 3$ , n (%)	Zakrzepica żył głębokich st. $\geq 3$ , n (%)	Zatorowość płucna st. $\geq 3$ , n (%)
<b>UPFRONT</b>							
VTD	158	19 (12)	10 (6)	7 (4)	8 (5)	5 (3)	5 (3)
VMP	163	13 (8)	1 (<1)	7 (4)	8 (5)	2 (1)	1 (<1)

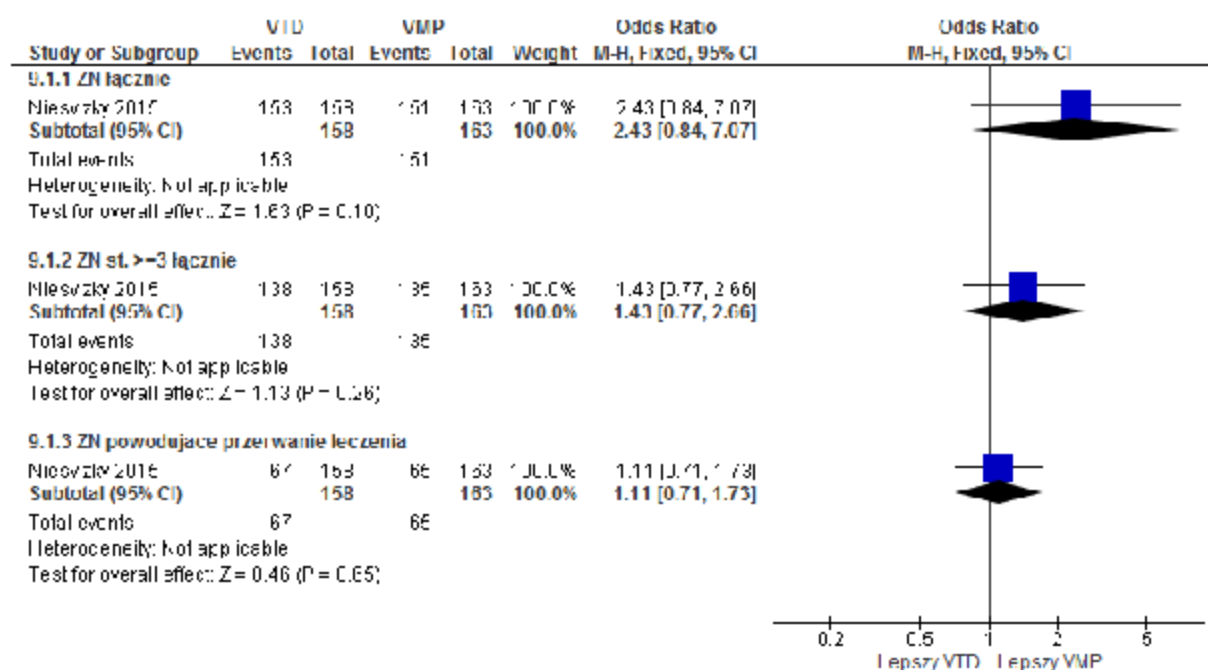
### 6.3.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach VTD i VMP (odpowiednio: OR=2,43 [95%CI: 0,84; 7,07], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; OR=1,43 [95%CI: 0,77; 2,66], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,03; 0,12], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; OR=1,11 [95%CI: 0,71; 1,73], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,08; 0,13], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na).

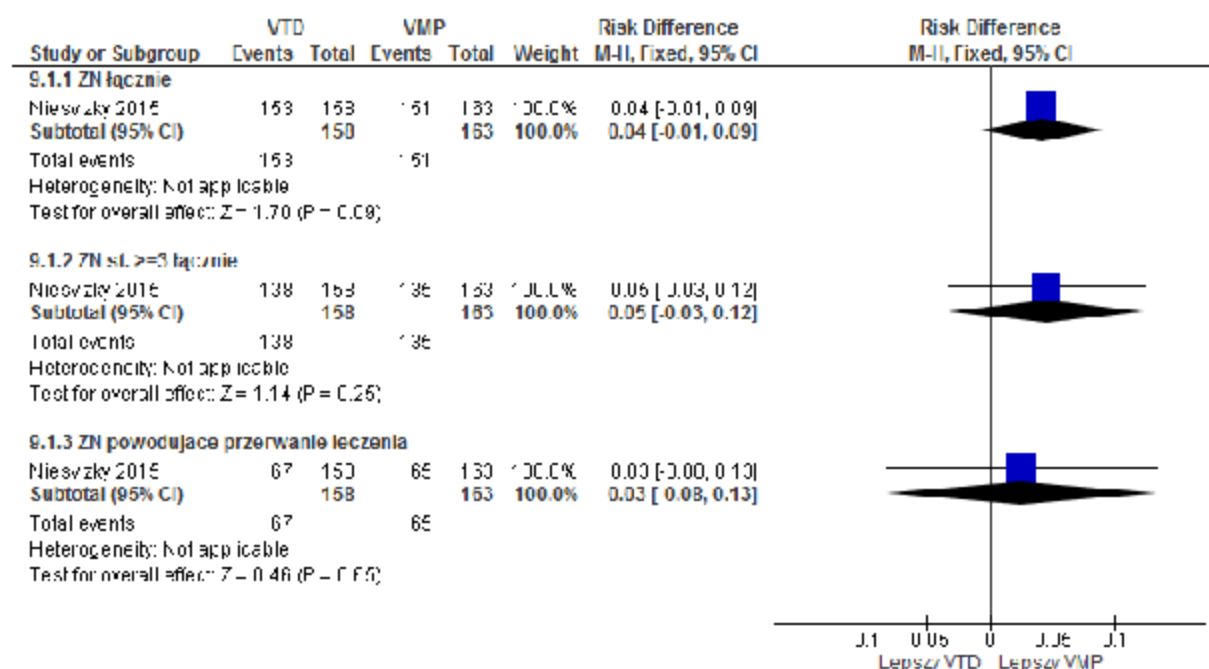
**Tab. 111. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zdarzenia niepożądane łącznie.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	1	158/163	2,43 [0,84; 7,07]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
ZN st. 3-4 łącznie	1	158/163	1,43 [0,77; 2,66]	ns	0,05 [-0,03; 0,12]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	1	158/163	1,11 [0,71; 1,73]	ns	0,03 [-0,08; 0,13]	ns	na

**Ryc. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).**



Ryc. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



### 6.3.2 Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Częstości występowania anemii zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$  były zbliżone w grupach VTD i VMP (odpowiednio: OR=0,97 [95%CI: 0,48; 1,96], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na oraz OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,04], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na).

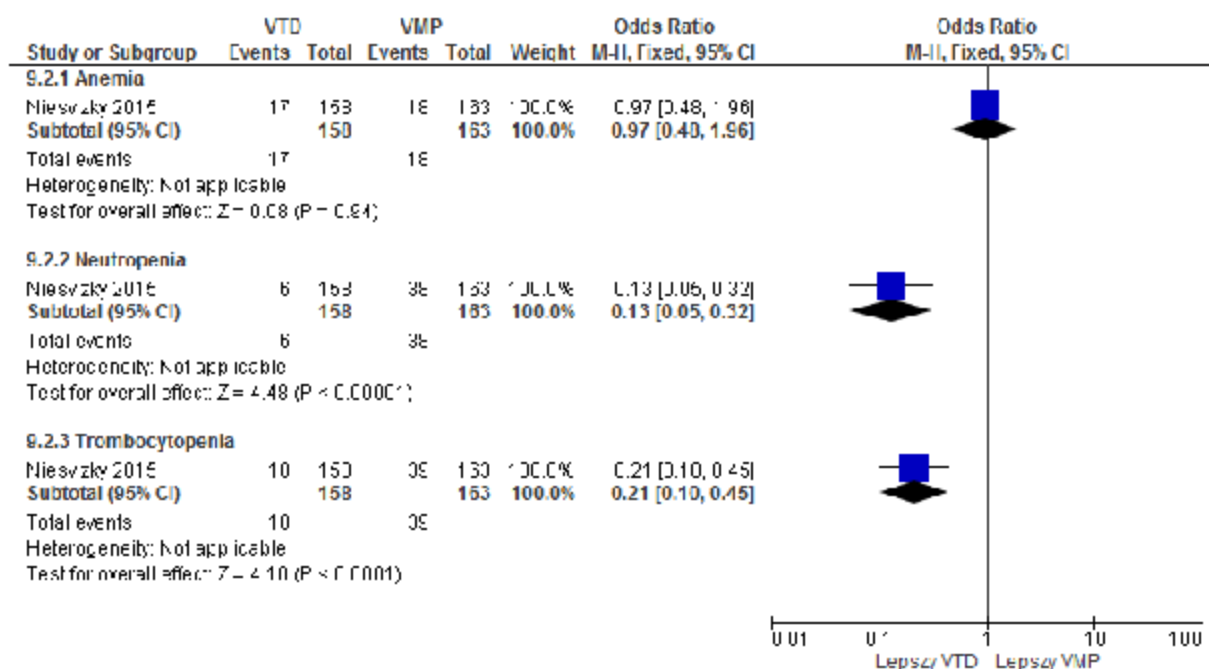
Neutropenia i trombocytopenia, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$  występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie chorych leczonych schematem VTD niż w grupie chorych leczonych VMP (neutropenia: OR=0,13 [95%CI: 0,05; 0,32], p<0,00001; RD=-0,20 [95%CI: -0,27; -0,12], p<0,00001; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; trombocytopenia: OR=0,21 [95%CI: 0,10; 0,45], p<0,0001; RD=-0,18 [95%CI: -0,25; -0,10], p<0,00001; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; neutropenia stopnia  $\geq 3$ : OR=0,11 [95%CI: 0,04; 0,32], p<0,0001; RD=-0,16 [95%CI: -0,23; -0,10], p<0,00001; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; trombocytopenia stopnia  $\geq 3$ : OR=0,23 [95%CI: 0,09; 0,58], p=0,002; RD=-0,11 [95%CI: -0,17; -0,05], p=0,0006; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na).

Tab. 112. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.

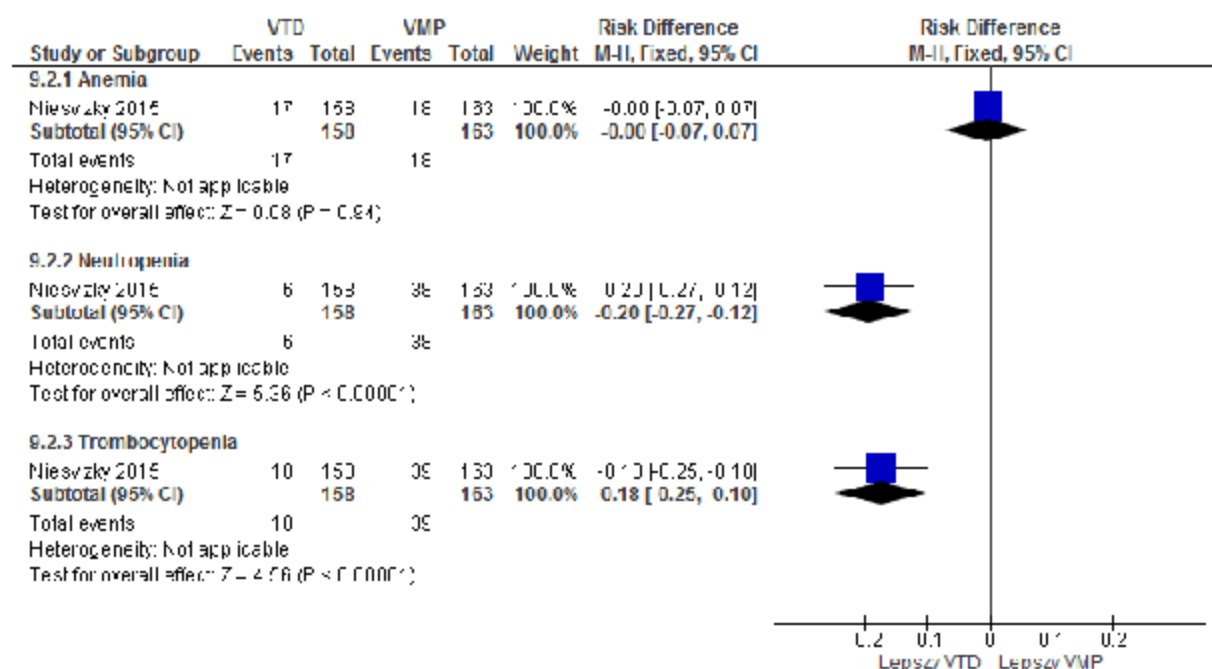
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia							

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Anemia	1	158/163	0,97 [0,48; 1,96]	ns	-0,003 [-0,07; 0,07]	ns	na
Neutropenia	1	158/163	0,13 [0,05; 0,32]	<0,00001	-0,20 [-0,27; -0,12]	<0,00001	na
Trombocytopenia	1	158/163	0,21 [0,10; 0,45]	<0,0001	-0,18 [-0,25; -0,10]	<0,00001	na
<b>Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3</b>							
Anemia	1	158/163	0,85 [0,36; 2,03]	ns	-0,01 [-0,07; 0,04]	ns	na
Neutropenia	1	158/163	0,11 [0,04; 0,32]	<0,0001	-0,16 [-0,23; -0,10]	<0,00001	na
Trombocytopenia	1	158/163	0,23 [0,09; 0,58]	0,002	-0,11 [-0,17; -0,05]	0,0006	na

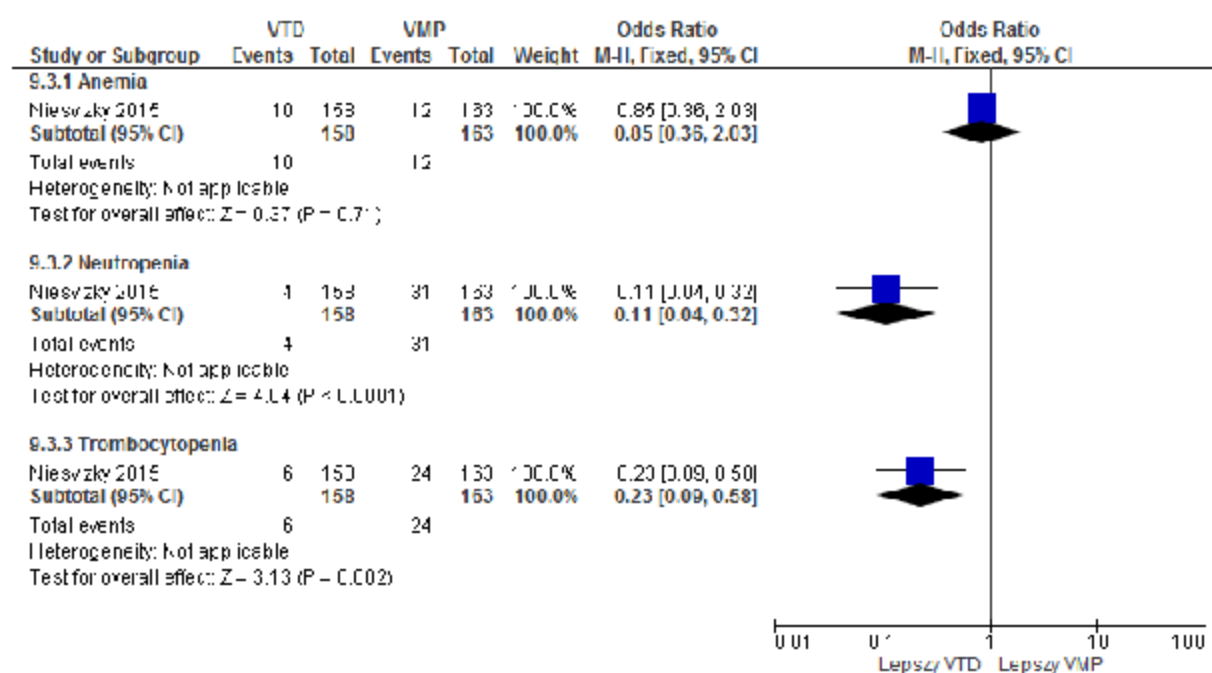
**Ryc. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).**



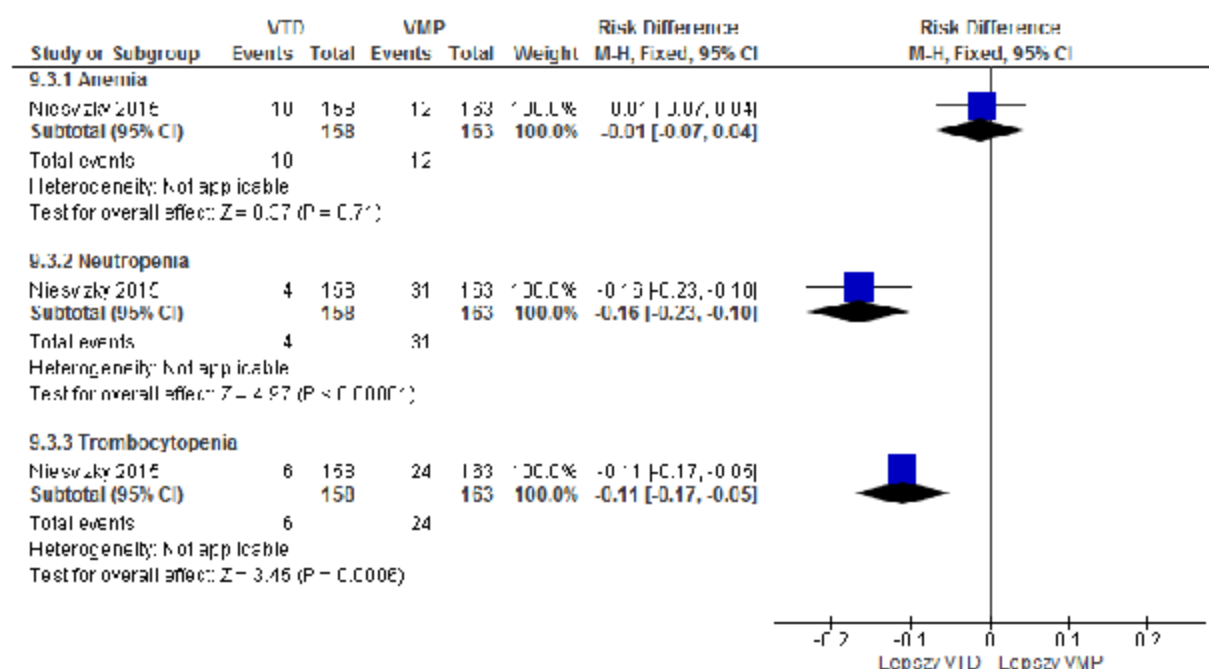
Ryc. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).



Ryc. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  (OR).



**Ryc. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  (RD).**



### 6.3.3 Zaburzenia układu pokarmowego

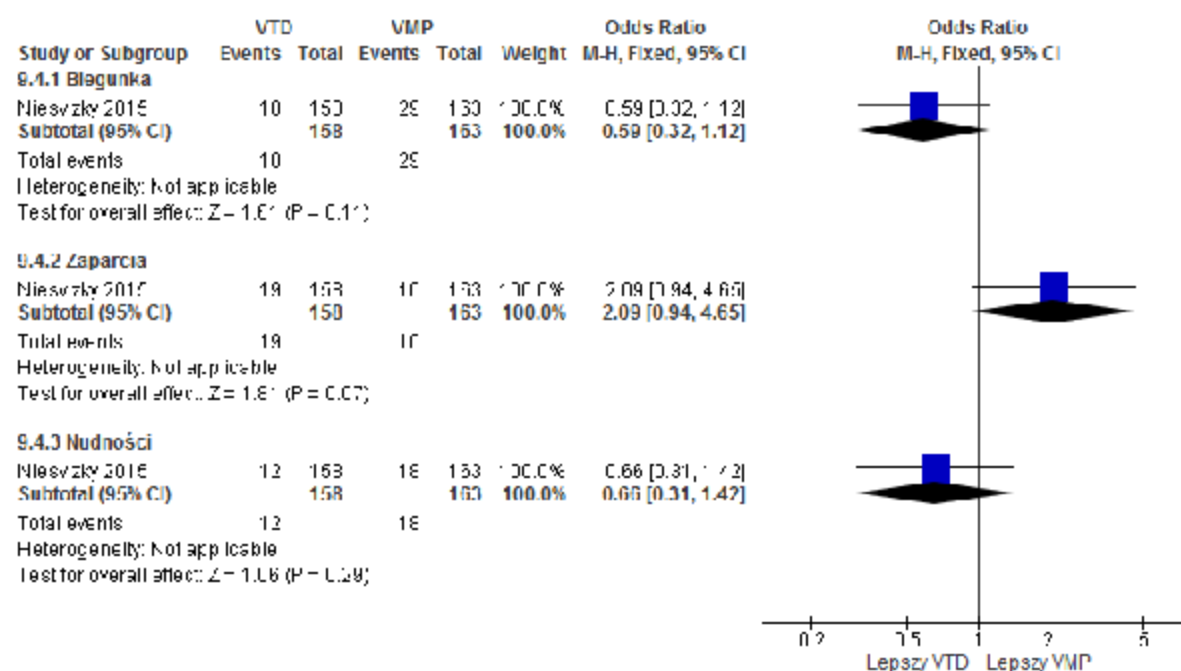
Częstości występowania zaburzeń układu pokarmowego takich jak biegunka, zaparcia i nudności, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$  były zbliżone w grupach VTD i VMP (biegunka: OR=0,59 [95%CI: 0,32; 1,12], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,14; 0,01], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; zaparcia: OR=2,09 [95%CI: 0,94; 4,65], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,004; 0,12], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; nudności: OR=0,66 [95%CI: 0,31; 1,42], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,03], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; biegunka stopnia  $\geq 3$ : OR=0,49 [95%CI: 0,20; 1,18], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,01], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; zaparcia stopnia  $\geq 3$ : OR=1,03 [95%CI: 0,21; 5,19], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; nudności stopnia  $\geq 3$ : OR=0,68 [95%CI: 0,19; 2,46], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na).

**Tab. 113. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego.**

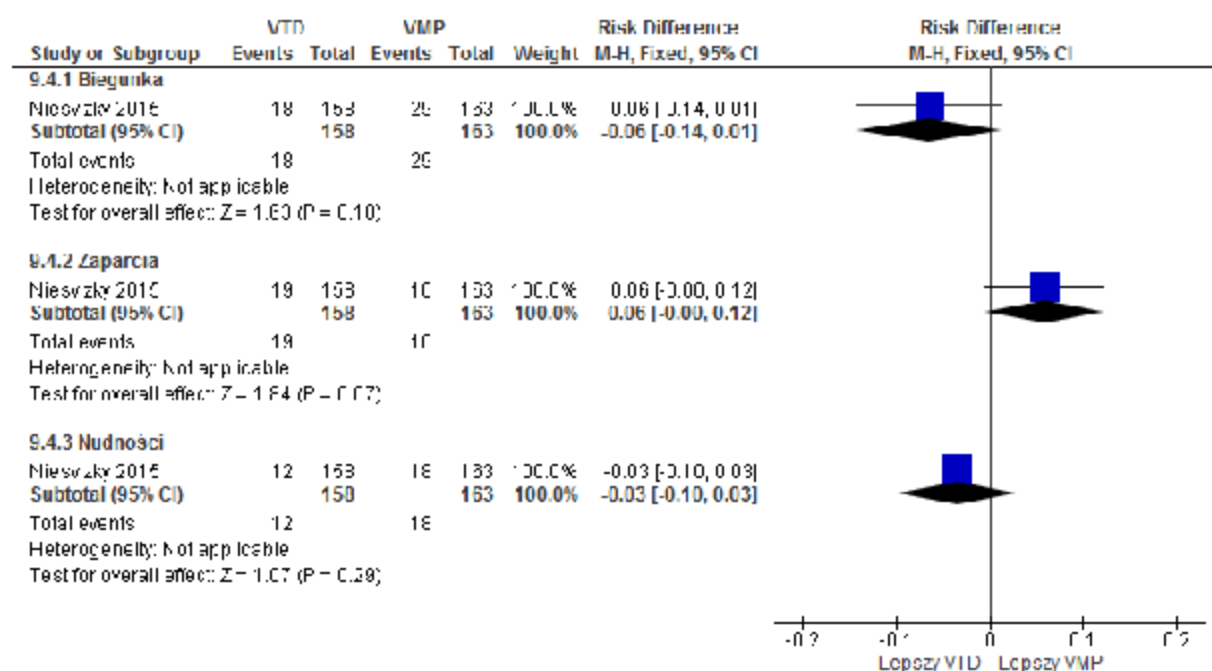
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia</b>							
Biegunka	1	158/163	0,59 [0,32; 1,12]	ns	-0,06 [-0,14; 0,01]	ns	na
Zaparcia	1	158/163	2,09 [0,94; 4,65]	ns	0,06 [-0,004; 0,12]	ns	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudności	1	158/163	0,66 [0,31; 1,42]	ns	-0,03 [-0,10; 0,03]	ns	na
<b>Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3</b>							
Biegunka	1	158/163	0,49 [0,20; 1,18]	ns	-0,05 [-0,10; 0,01]	ns	na
Zaparcia	1	158/163	1,03 [0,21; 5,19]	ns	0,001 [-0,03; 0,03]	ns	na
Nudności	1	158/163	0,68 [0,19; 2,46]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na

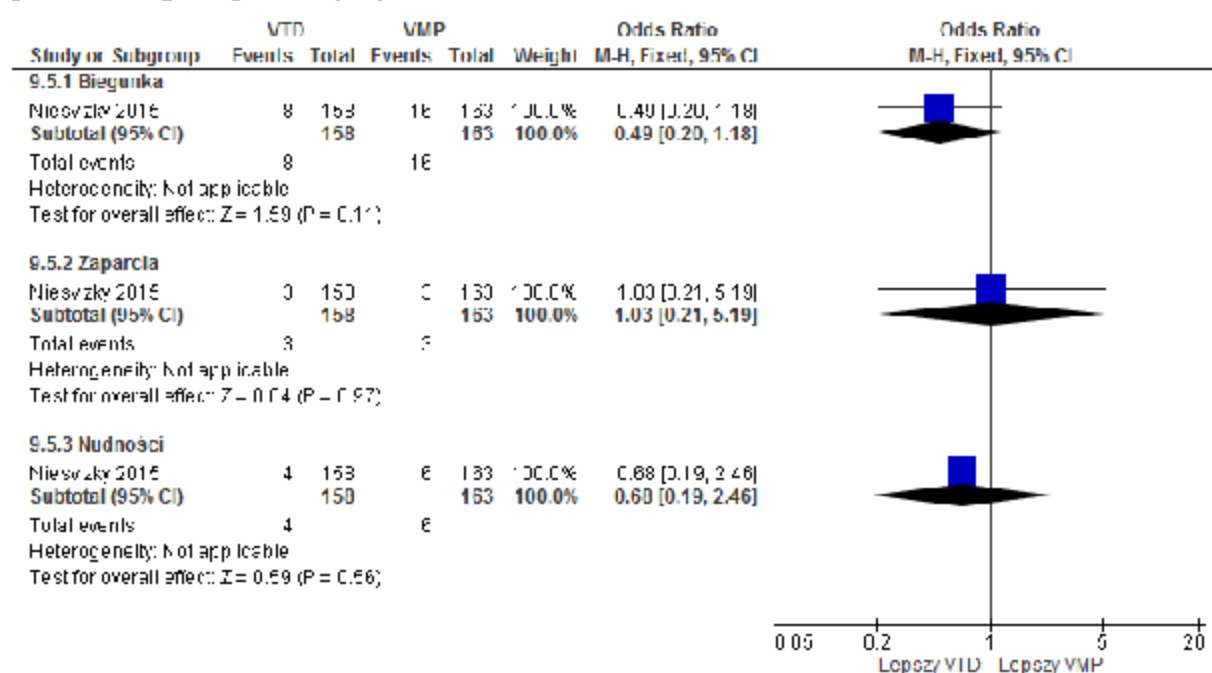
Ryc. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego niezależnie od stopnia (OR).



**Ryc. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego niezależnie od stopnia (RD).**

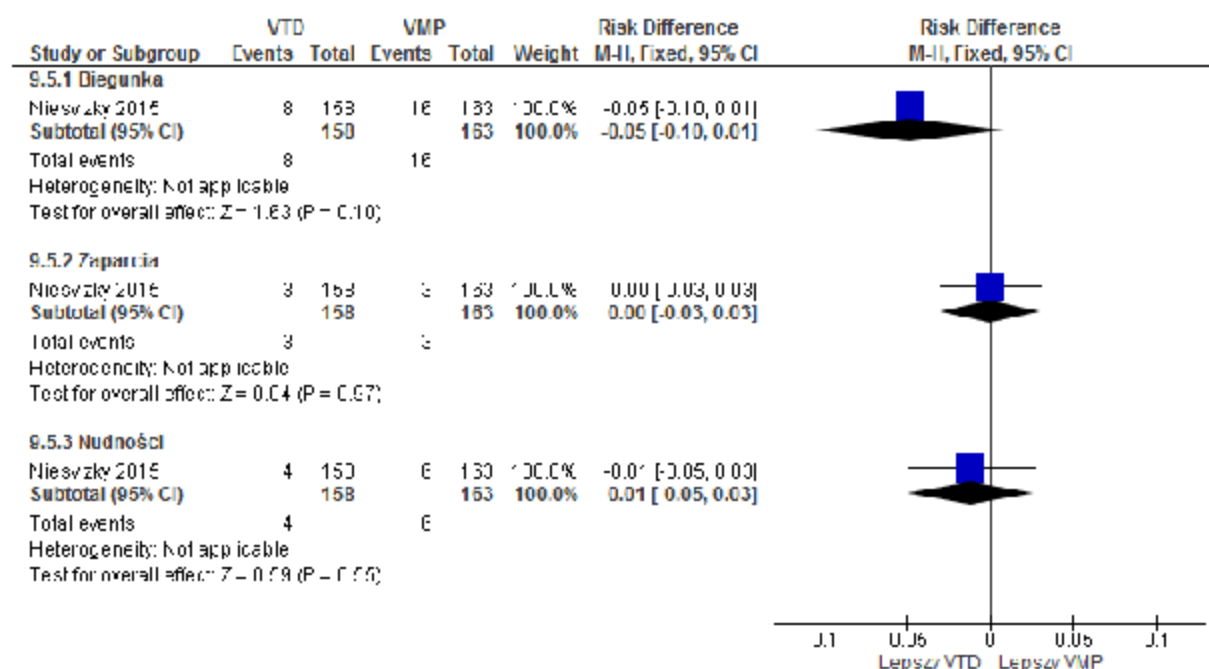


**Ryc. 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego stopnia  $\geq 3$  (OR).**





Ryc. 91. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego stopnia  $\geq 3$  (RD).



### 6.3.4 Infekcje

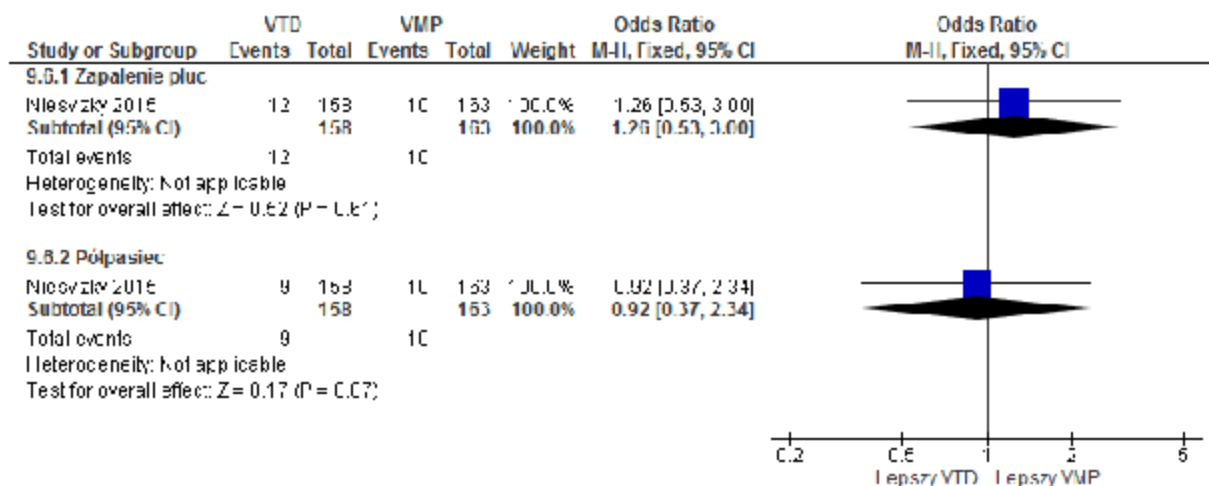
Częstości występowania infekcji takich jak zapalenie płuc i półpasiec, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$  były zbliżone w grupach VTD i VMP (zapalenie płuc: OR=1,26 [95%CI: 0,53; 3,00], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; półpasiec: OR=0,92 [95%CI: 0,37; 2,34], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,06; 0,05], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; zapalenie płuc stopnia  $\geq 3$ : OR=1,03 [95%CI: 0,42; 2,56], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; półpasiec stopnia  $\geq 3$ : OR=0,82 [95%CI: 0,22; 3,11], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na).

Tab. 114. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje.

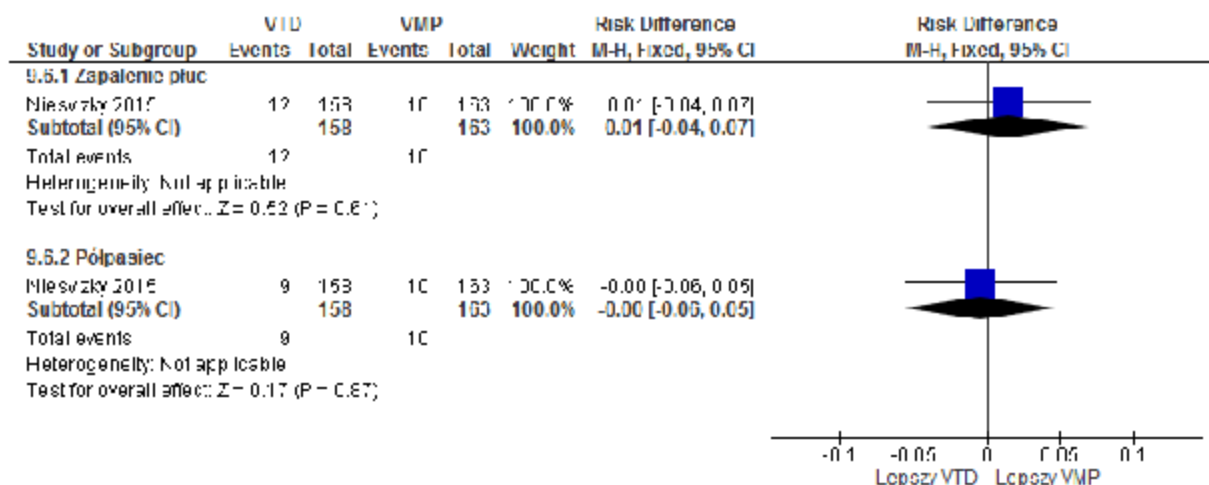
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia							
Zapalenie płuc	1	158/163	1,26 [0,53; 3,00]	ns	0,01 [-0,04; 0,07]	ns	na
Półpasiec	1	158/163	0,92 [0,37; 2,34]	ns	-0,004 [-0,06; 0,05]	ns	na
Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$							
Zapalenie płuc	1	158/163	1,03 [0,42; 2,56]	ns	0,002 [-0,05; 0,05]	ns	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Półpasiec	1	158/ 163	0,82 [0,22; 3,11]	ns	-0,01 [-0,04; 0,03]	ns	na

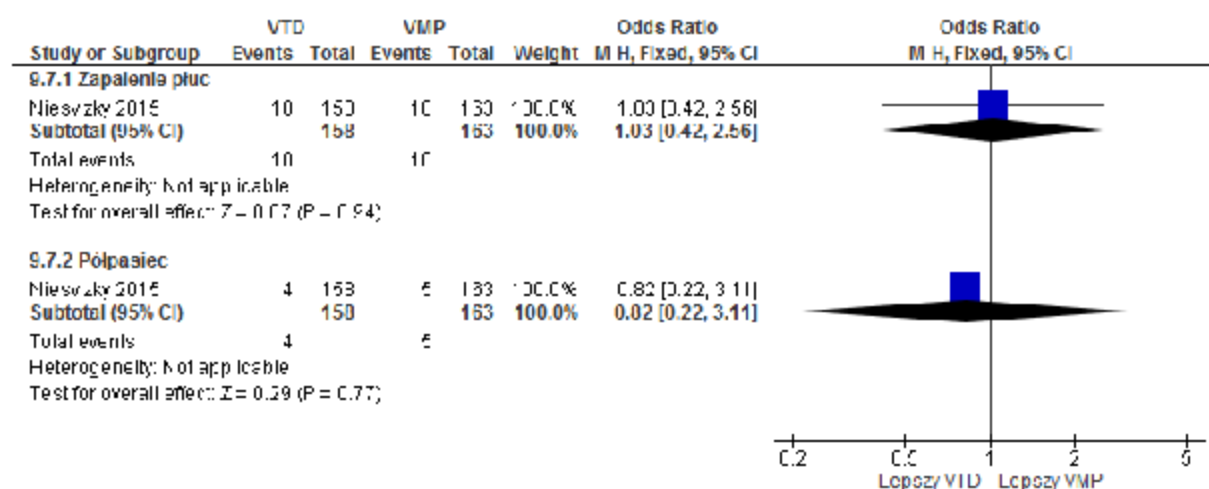
Ryc. 92. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje niezależnie od stopnia (OR).



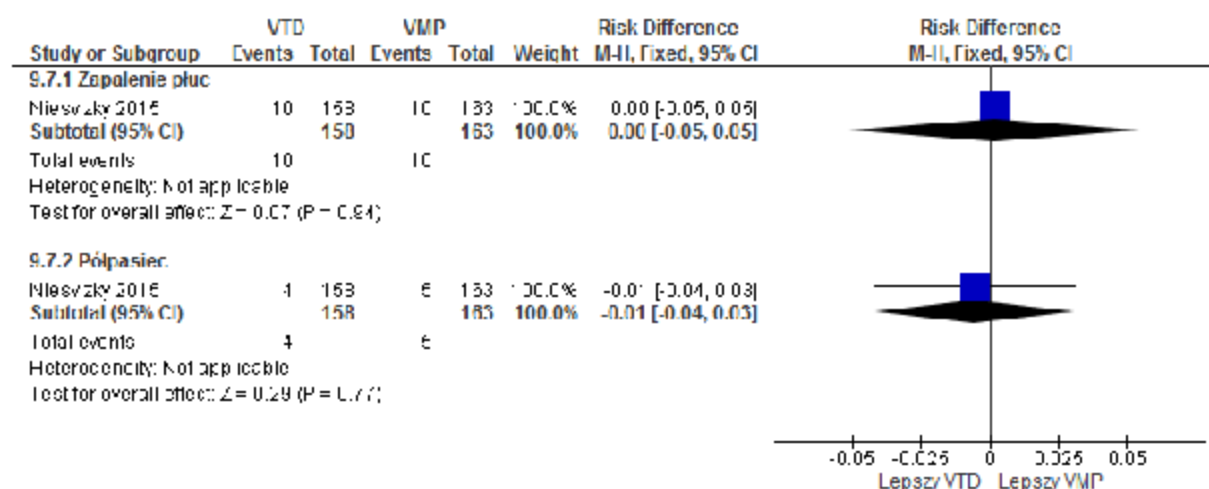
Ryc. 93. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje niezależnie od stopnia (RD).



**Ryc. 94. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje stopnia  $\geq 3$  (OR).**



**Ryc. 95. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje stopnia  $\geq 3$  (RD).**



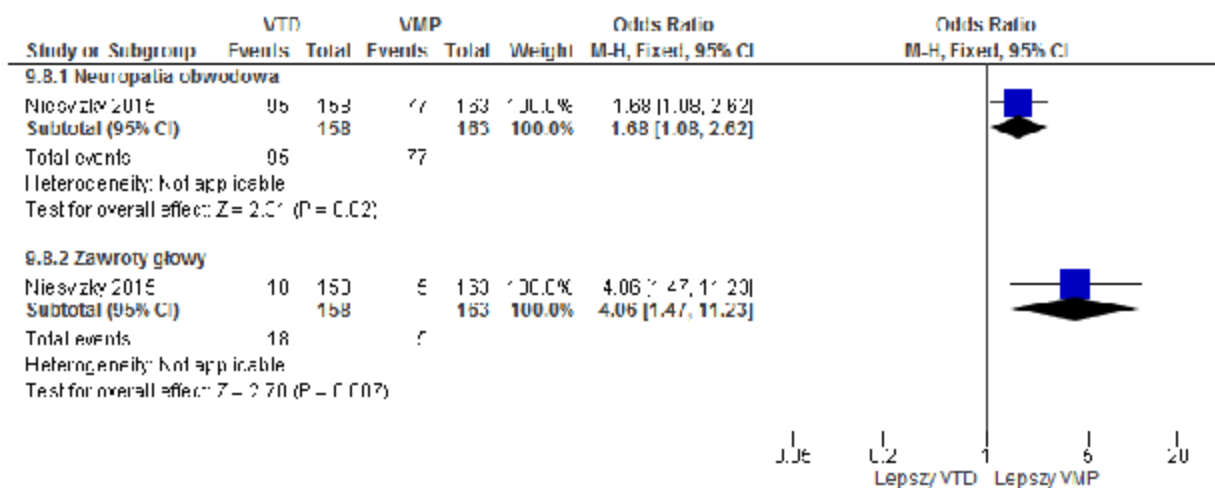
### 6.3.5 Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia układu nerwowego takie jak neuropatia obwodowa, zawroty głowy i neuropatia obwodowa stopnia  $\geq 3$  występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie chorych leczonych schematem VTD niż w grupie chorych leczonych VMP (neuropatia obwodowa: OR=1,68 [95%CI: 1,08; 2,62],  $p=0,02$ ; RD=0,13 [95%CI: 0,02; 0,24],  $p=0,02$ ; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=7 [95%CI: 4; 48]; zawroty głowy: OR=4,06 [95%CI: 1,47; 11,23],  $p=0,007$ ; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,14],  $p=0,004$ ; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=12 [7; 36]; zawroty głowy stopnia  $\geq 3$ : OR=14,52 [95%CI: 1,88; 112,40],  $p=0,01$ ; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,12],  $p=0,0008$ ; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=13 [95%CI: 8; 31]). Częstość występowania neuropatii obwodowej stopnia  $\geq 3$  była porównywalna w analizowanych grupach (OR=1,53 [95%CI: 0,91; 2,58],  $p=ns$ ; RD=0,08 [95%CI: -0,02; 0,17],  $p=ns$ ; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na).

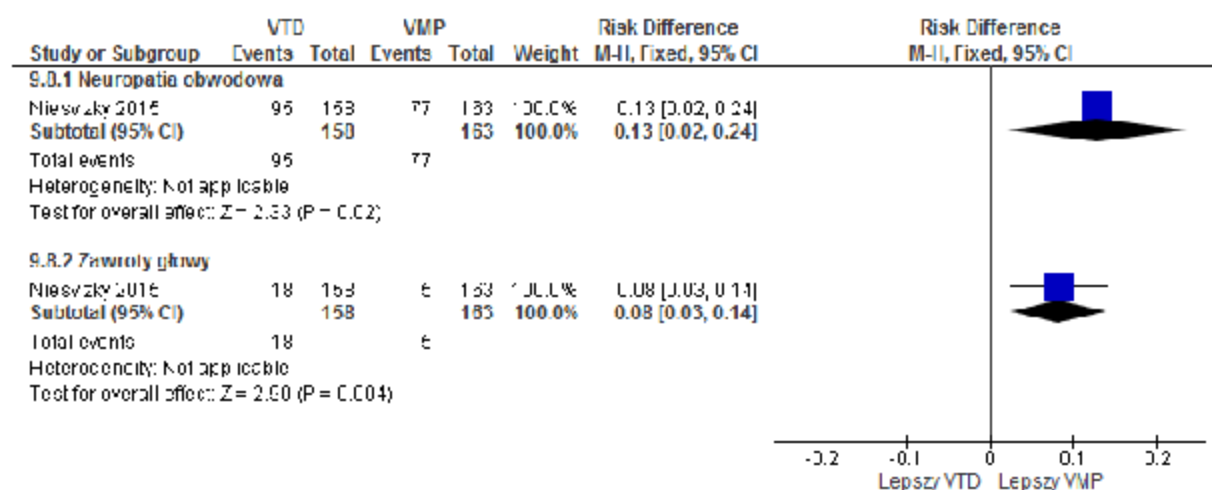
**Tab. 115. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia</b>							
Neuropatia obwodowa	1	158/163	1,68 [1,08; 2,62]	0,02	0,13 [0,02; 0,24]	0,02	7 [4; 48]
Zawroty głowy	1	158/163	4,06 [1,47; 11,23]	0,007	0,08 [0,03; 0,14]	0,004	12 [7; 36]
<b>Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3</b>							
Neuropatia obwodowa	1	158/163	1,53 [0,91; 2,58]	ns	0,08 [-0,02; 0,17]	ns	na
Zawroty głowy	1	158/163	14,52 [1,88; 112,40]	0,01	0,08 [0,03; 0,12]	0,0008	13 [8; 31]

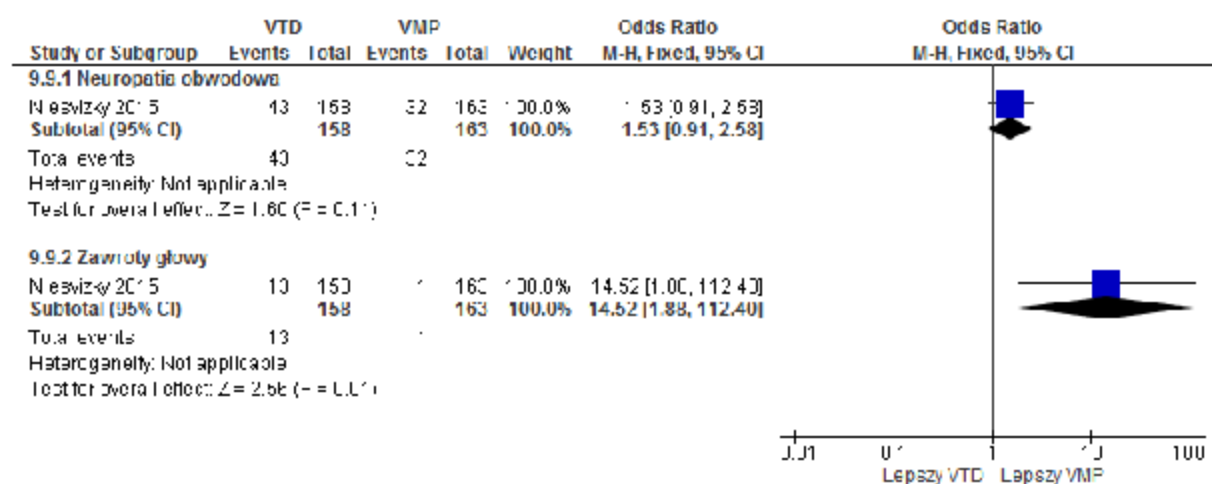
**Ryc. 96. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego niezależnie od stopnia (OR).**



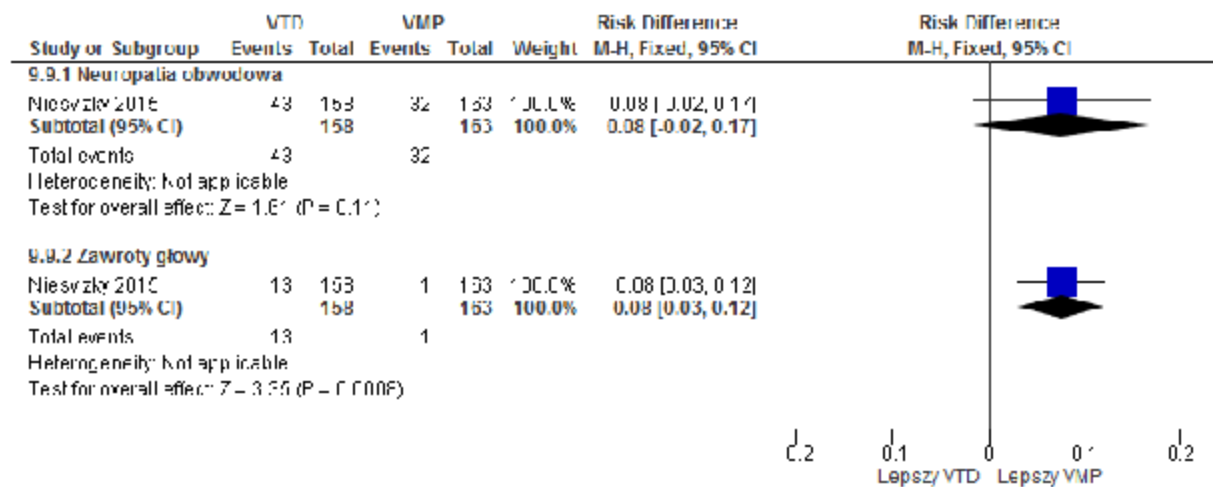
**Ryc. 97. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego niezależnie od stopnia (RD).**



**Ryc. 98. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego stopnia  $\geq 3$  (OR).**



**Ryc. 99. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego stopnia  $\geq 3$  (RD).**



### 6.3.6 Pozostałe zdarzenia niepożądane

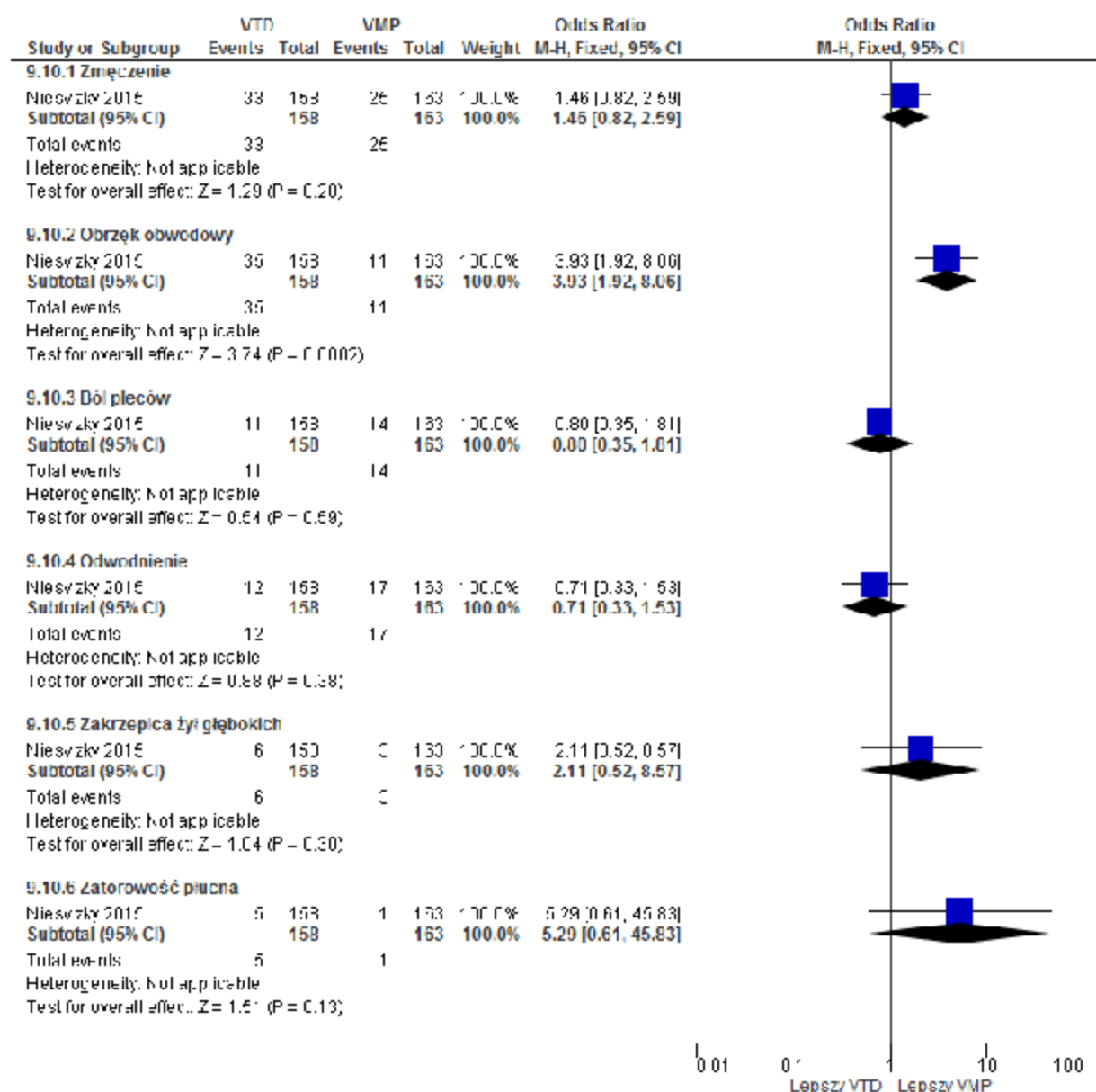
Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych obrzęk obwodowy występował z istotnie statystycznie większą częstością w grupie chorych leczonych schematem VTD niż w grupie chorych leczonych VMP (niezależnie od stopnia: OR=3,93 [95%CI: 1,92; 8,06],  $p=0,0002$ ; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,23],  $p<0,0001$ ; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 12]; stopnia  $\geq 3$ : OR=10,95 [95%CI: 1,38; 86,54],  $p=0,02$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10],  $p=0,005$ ; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=17 [95%CI: 10; 57]).

**Tab. 116. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia</b>							
Zmęczenie	1	158/163	1,46 [0,82; 2,59]	ns	0,06 [-0,03; 0,14]	ns	na
Obrzęk obwodowy	1	158/163	3,93 [1,92; 8,06]	0,0002	0,15 [0,08; 0,23]	<0,0001	6 [4; 12]
Ból pleców	1	158/163	0,80 [0,35; 1,81]	ns	-0,02 [-0,07; 0,04]	ns	na
Odwodnienie	1	158/163	0,71 [0,33; 1,53]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	na
Zakrzepica żył głębokich	1	158/163	2,11 [0,52; 8,57]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
Zatorow ość płucna	1	158/163	5,29 [0,61; 45,83]	ns	0,03 [-0,004; 0,06]	ns	na
<b>Zdarzenia niepożądane stopnia <math>\geq 3</math></b>							

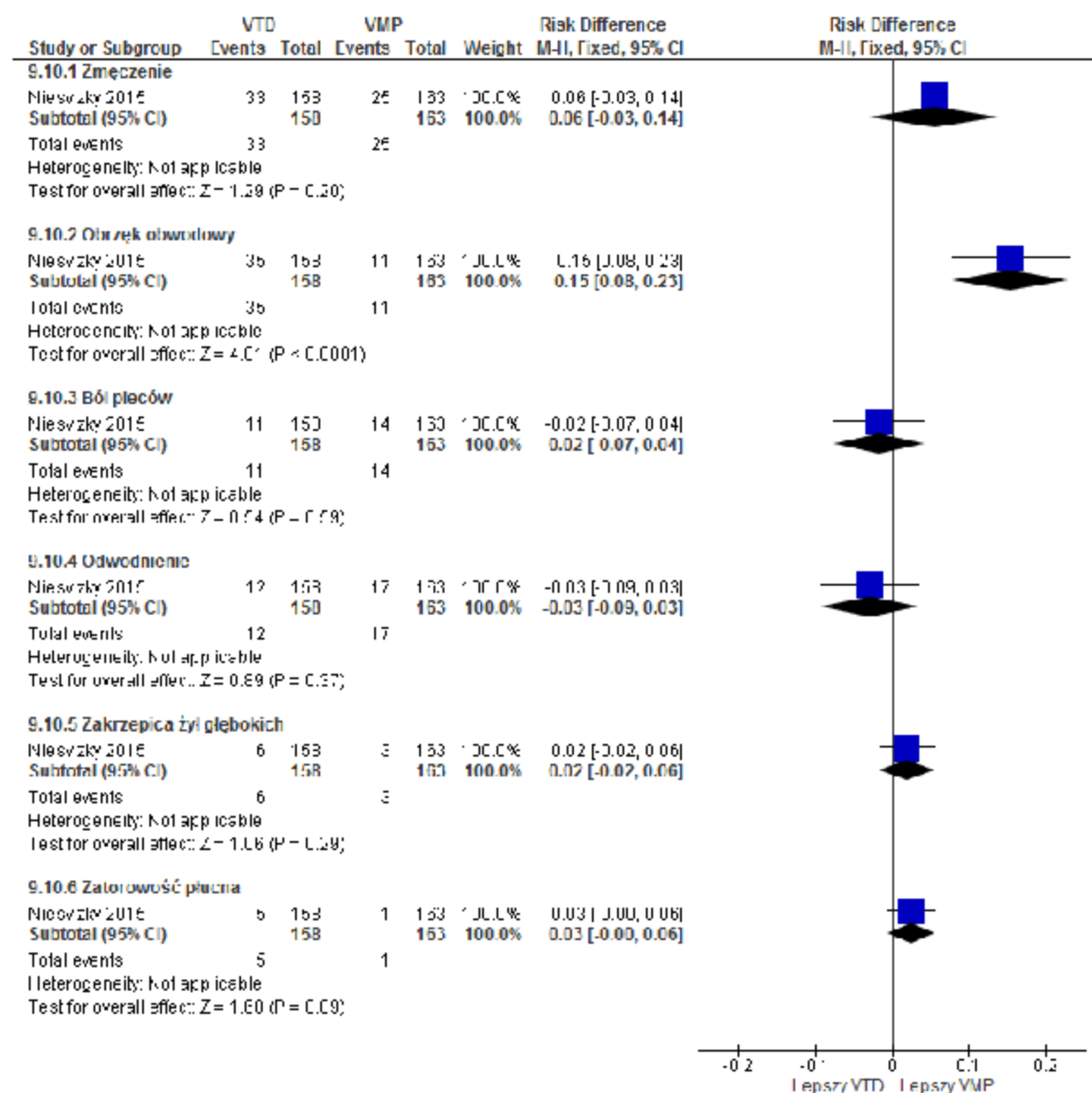
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub>	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zmęczenie	1	158/ 163	1,58 [0,75; 3,31]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns	na
Obrzęk obwodowy	1	158/ 163	10,95 [1,38; 86,54]	0,02	0,06 [0,02; 0,10]	0,005	17 [10; 57]
Ból pleców	1	158/ 163	1,03 [0,35; 3,02]	ns	0,001 [-0,04; 0,05]	ns	na
Odwodnienie	1	158/ 163	1,03 [0,38; 2,82]	ns	0,002 [-0,05; 0,05]	ns	na
Zakrzepica żył głębokich	1	158/ 163	2,63 [0,50; 13,76]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zatorowość płucna	1	158/ 163	5,29 [0,61; 45,83]	ns	0,03 [-0,004; 0,06]	ns	na

**Ryc. 100. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).**

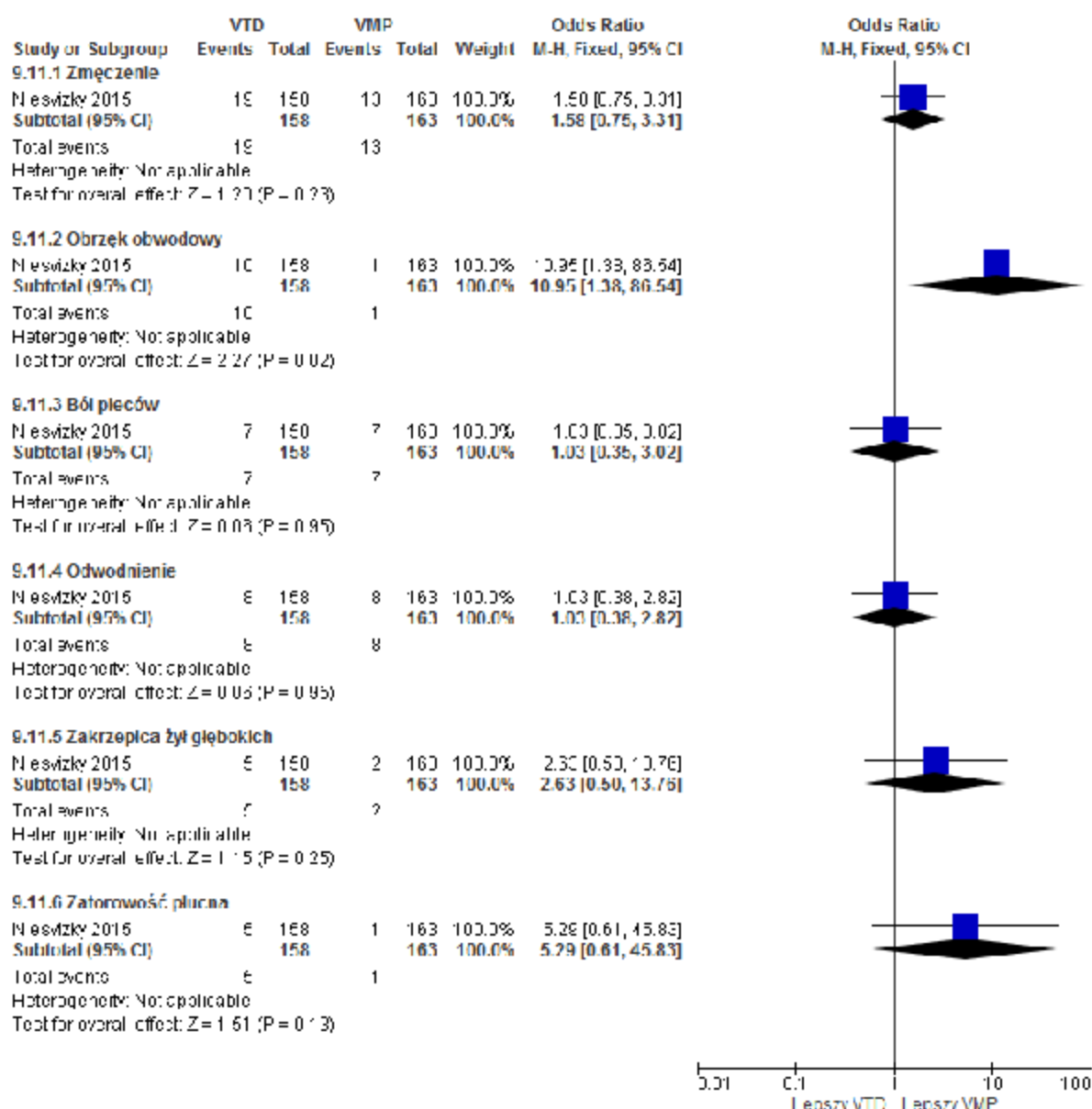




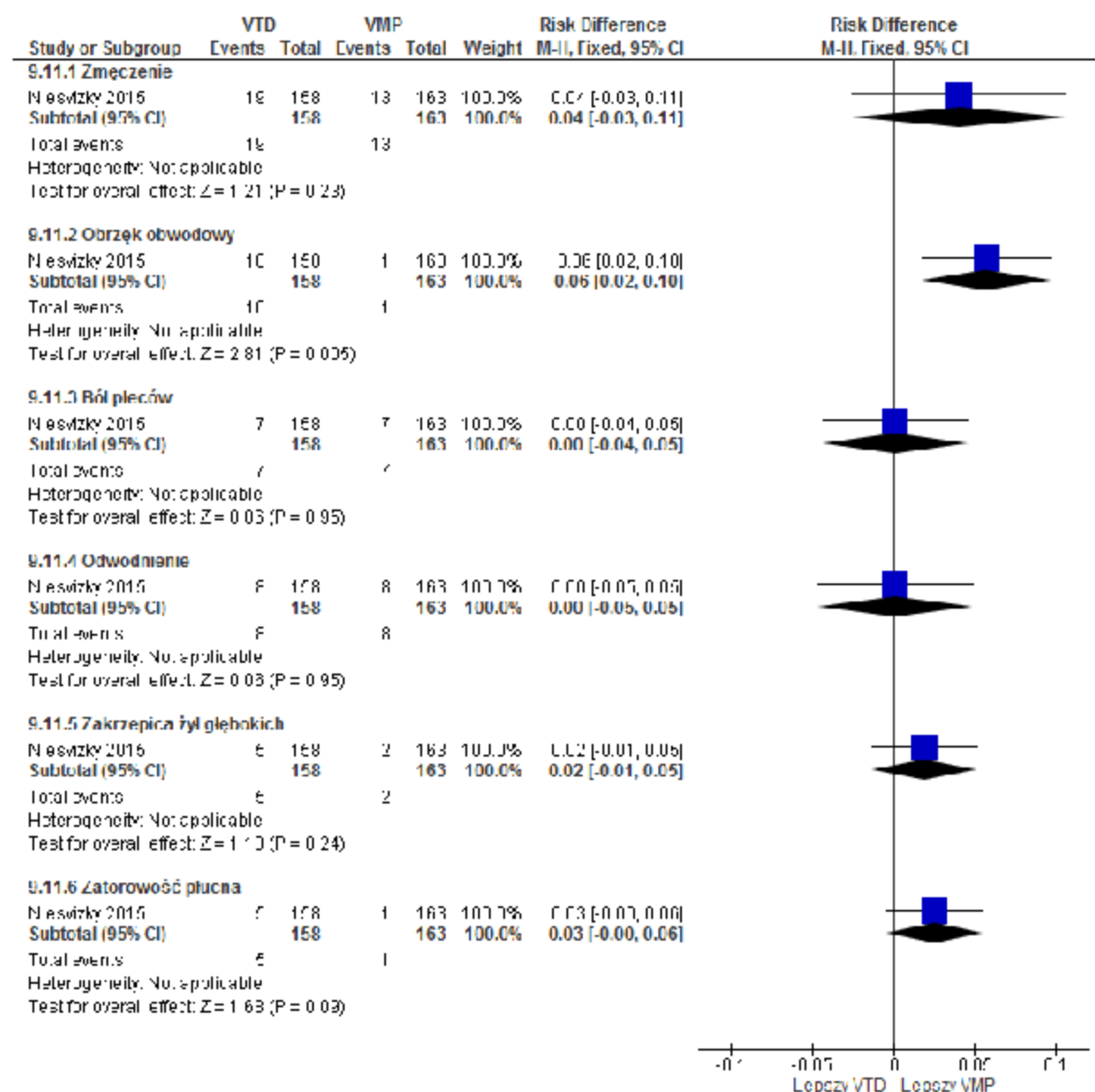
Ryc. 101. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).



**Ryc. 102. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  (OR).**



Ryc. 103. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  (RD).



## 7 Analiza efektywności praktycznej

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 23 prace, których pełneteksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM<sup>14</sup>/PRISMA<sup>15</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w aneksie 13.2.

**Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.**

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.10.

## 8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

### 8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Zidentyfikowano 3 komunikaty dotyczące wystąpienia działań niepożądanych po stosowaniu lenalidomidu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego nadesłane przez firmę Celgene do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa:<sup>43</sup>

- 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 noworozpoznany 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);

- 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):
  - u pacjentów leczonych jednocześnie lenalidomidem i deksametazonem odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrej niewydolności wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby i mieszanego cytolityczno/cholestatycznego zapalenia wątroby;
  - lenalidomid jest wydalany przez nerki; u pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku w osoczu, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia ciężkich niepożądanych objawów hematologicznych lub ciężkiego uszkodzenia wątroby;
  - mechanizm ciężkiego uszkodzenia wątroby wywoływanego lekami jest nieznany, jednak w niektórych przypadkach przebyte wirusowe zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz leczenie antybiotykami mogą stanowić czynniki ryzyka;
  - należy monitorować czynność wątroby szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby, takimi jak paracetamol;

- dotyczący reaktywacji zakażenia wirusowego w związku ze stosowaniem produktu Revlimid® (lenalidomid) (27 października 2016):
  - u niektórych pacjentów leczonych lenalidomidem zgłaszano występowanie reaktywacji zakażenia wirusowego, szczególnie u pacjentów z zakażeniem wirusem półpaśca lub zapalenia wątroby typu B (HBV) w wywiadzie;
  - niektóre przypadki reaktywacji HBV prowadziły do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zgonem;
  - przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B;
  - pacjenci z dodatnim wynikiem zakażenia HBV powinni skonsultować się z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B;
  - pacjenci z zakażeniem w wywiadzie powinni być dokładnie obserwowani w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym aktywnego zakażenia HBV, przez cały okres leczenia.

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), a także ostrzeżenia dla chorych z zakażeniem wirusowym półpaśca i zapalenia wątroby typu B uwzględniono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).<sup>44</sup>

## 8.2 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.<sup>45</sup>

## 8.3 Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki

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 plazmocytowym 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.<sup>46</sup>

## 8.4 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*<sup>47</sup> prowadzonej przez EMA – dostęp 17.03.2020 r.

**Tab. 117. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid (dane na 14.03.2020).**

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Nie sprecyzowano
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	11 953	197	5
Zaburzenia serca	7 850	428	3
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	78	3	1
Zaburzenia ucha i błędnika	841	217	1
Zaburzenia endokrynologiczne	293	15	0
Zaburzenia oka	2 663	194	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	15 794	520	3
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	26 189	1 267	15
Zaburzenia wątroby	1 635	73	2
Zaburzenia układu immunologicznego	2 282	218	2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	25 828	879	7



Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Nie sprecyzowano
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	8 113	438	1
Nieprawidłowe wyniki badań	21 067	804	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6 421	231	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8 470	393	3
Choroby nowotworowe	14 524	789	7
Zaburzenia układu nerwowego	13 496	726	7
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	21	0	0
Problemy związane z produktem	86	6	0
Zaburzenia psychiczne	3 109	136	2
Zaburzenia nerek i układu moczowego	6 666	364	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	529	29	0
Zaburzenia oddechow e, klatki piersiowej i śródpiersia	11 001	401	5
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 965	362	20
Sytuacje społeczne	145	14	0
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	289	8	0
Zaburzenia naczyniowe	10 166	415	3
<b>Łącznie</b>	<b>118 977</b>	<b>5 224</b>	<b>97</b>

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid odnalezione w bazie *VigiAccess*<sup>TMAB</sup> prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center – dostęp 17.03.2020 r.

**Tab. 118. WHO Uppsala Monitoring Center – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid.**

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	17 841
Zaburzenia serca	9 975
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	126
Zaburzenia ucha i błędnika	1 946
Zaburzenia endokrynologiczne	459
Zaburzenia oka	4 629
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	26 045
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	54 706
Zaburzenia wątroby	2 045
Zaburzenia układu immunologicznego	3 735
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	32 910
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	14 072
Nieprawidłowe wyniki badań	31 754
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	9 751
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	14 281
Choroby nowotworowe	21 051
Zaburzenia układu nerwowego	22 215
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	44
Problemy związane z produktem	185
Zaburzenia psychiczne	6 187
Zaburzenia nerek i układu moczowego	9 239
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	926
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	16 443
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	18 193
Sytuacje społeczne	366
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	811
Zaburzenia naczyniowe	13 396
<b>Łącznie</b>	<b>189 674</b>

## 9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Jako komparatory dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanym wskazaniu wybrano schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon; komparator główny), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon; komparator dodatkowy) oraz MPT (melfalan, prednizon, talidomid; komparator dodatkowy). Wybór komparatorów podyktowany był wytycznymi klinicznymi oraz częstością stosowania poszczególnych terapii w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich (

patrz *Analiza problemu decyzyjnego*<sup>42</sup>).

Do analizy włączono jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne, spełniające kryteria włączenia do przeglądu - badanie FIRST. W badaniu tym porównywano bezpośrednio stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu MPT. W analizie uwzględniono ramię, w którym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowano do progresji choroby, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP i VTD. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (schemat MPT) jako komparator pośredni. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących schematy MPT i VMP, co skutkowało koniecznością przeprowadzenia dwustopniowego porównania pośredniego. Porównanie pośrednie ze schematem VMP możliwe było poprzez badania MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA). Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono

jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP.

Mediana okresu obserwacji w badaniu FIRST wynosiła 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018). Mediany okresów obserwacji w pozostałych badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- IFM 99-06: 36,8 miesiąca oraz 51,5 miesiąca;
- IFM 01-01: 47,5 miesiąca;
- Sacchi 2011: 30 miesięcy;
- VISTA: 16,3 miesiąca (publikacja Miguel 2008), 36,7 miesiąca (publikacja Mateos 2010), 60,1 miesiąca (publikacja Miguel 2013);
- UPFRONT: 42,7 miesiąca.

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach.

Wszystkie badania włączone do analizy zostały przeprowadzone bez zaślepienia próby (badania otwarte lub brak danych o zaślepieniu). Warto zauważyć jednak, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie, również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników.

Ograniczenie przeprowadzonego porównania pośredniego stanowią różnice w schematach leczenia MP w poszczególnych badaniach – pod względem długości cyklu (badanie Sacchi 2011: cykle 28-dniowe; pozostałe badania: cykle 42-dniowe) oraz dawkowania (melfalan: 0,20-0,25 mg/kg oraz 9 mg/m<sup>2</sup>; prednizon: 2 mg/kg oraz 60 mg/m<sup>2</sup>). Brak istotnej heterogeniczności potwierdzoną statystyką (I<sup>2</sup> powyżej 70%) oraz zbliżone wyniki badań IFM 99-06, IFM 01-01 i Sacchi 2011 podnoszą jednak wiarygodność przeprowadzonej analizy.

We włączonych do analizy badaniach analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w 3 badaniach (FIRST, IFM 99-06, VISTA) objęła wszystkich randomizowanych pacjentów. W pozostałych badaniach populację ITT zdefiniowano jako chorych, którzy otrzymali leczenie. W badaniu UPFRONT odpowiedź na leczenie oceniono u chorych, którzy otrzymali leczenie oraz mieli pomiar początkowy i co najmniej jeden późniejszy białka M. Bezpieczeństwo we wszystkich badaniach oceniono u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniu IFM 01-01 obserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetkach mężczyzn w obu grupach (38% w grupie MPT i 53% w grupie MP), natomiast w badaniu Sacchi 2011 – istotną statystycznie różnicę w stadium choroby wg Duriego i Salmona (stadium IIA-B 62% w grupie MPT i 42% w grupie MP). Poza wymienionymi różnicami proces

randomizacji w badaniach włączonych do analizy był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Ograniczenie porównania pośredniego stanowią różnice w stosowanych kryteriach odpowiedzi na leczenie. W badaniach FIRST i VISTA stosowano kryteria *International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*, przy czym w badaniu VISTA ocena odpowiedzi na leczenie przy pomocy tych kryteriów została przeprowadzona jako analiza post hoc. W badaniu Sacchi 2011 odpowiedź na leczenie oceniano jedynie przy pomocy kryteriów *European Group for Blood and Marrow Transplantation*. W badaniach IFM 99-06 oraz IFM 01-01 stosowano kryteria odpowiedzi na leczenie zbliżone do kryteriów *International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*. Do porównania pośredniego w zakresie odpowiedzi na leczenie włączono zatem badania FIRST, IFM 99-06, IFM 01-01 oraz VISTA.

W niniejszej analizie nie analizowano częstości stosowania poszczególnych leków w ramach II linii leczenia ani wyników w subpopulacjach chorych w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie (publikacja Bahlis 2017 do badania FIRST) i wieku (publikacja Facon 2018 do badania FIRST) oraz w subpopulacji chorych z Azji (publikacja Lu 2017 do badania FIRST). W przypadku badania UPFRONT nie analizowano danych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, z wyjątkiem danych dotyczących parametrów HR (nieдоступnych w publikacji głównej).

Wyniki dotyczące subpopulacji chorych w badaniu FIRST analizowano pod kątem chorych bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) lub bez ciężkiej niewydolności nerek (publikacja Benboubker 2014 - mediana okresu obserwacji 37 miesięcy, publikacja Facon 2018 - mediana okresu obserwacji 67 miesięcy). Przedstawiono także wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z publikacji Dimopoulos 2016 (ocena wpływu niewydolności nerek na wyniki w badaniu FIRST; mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca). Nie odnaleziono wyników badania FIRST dotyczących specyficznie wnioskowanej populacji.

Szczegółowa ocena jakości życia w badaniu FIRST przedstawiona w publikacji Delforge 2015 obejmowała analizę obu grup lenalidomidu łącznie (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowany do progresji choroby i lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowany przez 18 cykli). Nie przedstawiono wyników szczegółowych w grupie lenalidomidu stosowanego do progresji choroby. W publikacji Benboubker 2014 przedstawiono wyniki opisowe jakości życia w 3 grupach oddzielnie (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowany do progresji choroby, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowany przez 18 cykli, schemat MPT). Nie podano jednak wartości liczbowych.

Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nieleczonym

upřednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują sie do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

## 10 Dyskusja

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

Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

- Brak ciężkiej niewydolności nerek określono klientem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min.

Do dnia 12 marca 2020 r. nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu MPT. W analizie uwzględniono ramię, w którym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowano do progresji choroby, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Mediana okresu obserwacji w badaniu FIRST wynosiła 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem VMP możliwe było poprzez badania MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA). W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach. Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania

pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP.

Badania FIRST i UPFRONT oceniono na 3 punkty w skali Jadad, badanie VISTA – na 2 punkty, natomiast badania IFM 99-06, IFM 01-01 i Sacchi 2011 – średnio na 2 punkty. Obniżona ocena wynika z braku zaślepienia próby (badania otwarte lub brak danych o zaślepieniu). Dodatkowo w 3 badaniach nie opisano metod randomizacji, zaś w 1 badaniu opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za niewystarczający. Należy zaznaczyć, że zaślepienie nie ma istotnego wpływu na obiektywną ocenę punktów końcowych związanych z progresją i przeżyciem.

W badaniu FIRST wykazano, że stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem związane jest z istotnie statystycznie dłuższym niż stosowanie schematu MPT przeżyciem wolnym od progresji choroby (ocena po 37 mies.: HR=0,72 [95%CI: 0,61; 0,85],  $p<0,001$ ; ocena po 45,5 mies.: HR=0,69 [95%CI: 0,59; 0,80],  $p<0,001$ ; ocena po 67 mies.: HR=0,69 [95%CI: 0,59; 0,79],  $p<0,00001$ ) oraz istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem całkowitym (ocena po 37 mies.: HR=0,78 [95%CI: 0,64; 0,96],  $p=0,02$ ; ocena po 45,5 mies.: HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,90],  $p<0,05$ ; ocena po 67 mies.: HR=0,78 [95%CI: 0,67; 0,92],  $p<0,05$ ). Dodatkowo skuteczność lenalidomidu w zakresie przeżycia całkowitego potwierdzają wyniki dotyczące odsetków zgonów (ocena po 37 mies.: OR=0,77 [95%CI: 0,60; 0,99],  $p=0,04$ ; ocena po 67 mies.: OR=0,72 [95%CI: 0,56; 0,91],  $p=0,007$ ) oraz odsetków chorych przeżywających 3 i 4 lata (przeżycie po 3 latach na podstawie analizy pierwotnej: OR=1,44 [95%CI: 1,12; 1,85],  $p=0,005$ ; przeżycie po 4 latach na podstawie analizy pierwotnej: OR=1,39 [95%CI: 1,09; 1,76],  $p=0,008$ ; przeżycie po 4 latach na podstawie przedłużonej obserwacji, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.: OR=1,44 [95%CI: 1,13; 1,83],  $p=0,003$ ; przeżycie po 4 latach na podstawie przedłużonej obserwacji, mediana okresu obserwacji 67 mies.: OR=1,35 [95%CI: 1,06; 1,71],  $p=0,02$ ).

U chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano istotnie statystycznie dłuższy niż u chorych leczonych schematem MPT czas do progresji choroby (HR=0,68,  $p<0,001$ ), czas do niepowodzenia leczenia (HR=0,77,  $p<0,001$ ) oraz czas do II linii leczenia (ocena po 37 mies.: HR=0,66,  $p<0,001$ ; ocena po 45,5 mies.: HR=0,64 [95%CI: 0,55; 0,76],  $p<0,05$ ; ocena po 67 mies.: HR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,73],  $p<0,05$ ). Odsetki chorych wymagających II linii leczenia były istotnie statystycznie mniejsze (ocena po 37 mies.: OR=0,59 [95%CI: 0,46; 0,74],  $p<0,0001$ ; ocena po 67 mies.: OR=0,55 [95%CI: 0,43; 0,71],  $p<0,00001$ ), zaś przeżycie wolne od progresji choroby podczas stosowania II linii leczenia – istotnie statystycznie dłuższe w grupie lenalidomidu (ocena po 37 mies.: HR=0,78,  $p=0,005$ ).

Terapia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem była związana z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z terapią MPT, jak również z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie i z istotnie statystycznie niższym ryzykiem



wystąpienia progresji choroby. Obserwowano istotnie statystycznie krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz istotnie statystycznie dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Ocena jakości życia w publikacji Delgorte 2015 wskazała na poprawę jakości życia od wartości początkowej w zakresie analizowanych domen zarówno dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (łącznie w grupach lenalidomidu stosowanego do progresji choroby i lenalidomidu stosowanego przez 18 cykli), jak i dla schematu MPT. Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem związane było z istotnie większą poprawą wyniku domeny dotyczącej objawów choroby w porównaniu do stosowania schematu MPT po 3 miesiącach oraz z istotnie większą poprawą wyniku domeny dotyczącej skutków ubocznych we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem 18 miesięcy.

Profil bezpieczeństwa obu schematów leczenia był porównywalny pod względem raportowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia. U chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem raportowano częściej niż w grupie MPT występowanie infekcji, hipokalemii, hiperglikemii, zaćmy, biegunki i zawału mięśnia sercowego/choroby niedokrwiennej serca. Zgodnie z wnioskami autorów badania FIRST różnice w częstościach występowania zawału mięśnia sercowego/choroby niedokrwiennej serca (8,1% w grupie Rd do progresji choroby, 3,1% w grupie Rd przez 18 cykli i 3,1% w grupie MPT) nie mogą wynikać z działania zastosowanej interwencji, gdyż większość zdarzeń pojawiła się w ciągu pierwszych 6 miesięcy, kiedy terapia w obu grupach lenalidomidu była identyczna.<sup>28</sup>

Stosowanie lenalidomidu związane było z istotnie statystycznie mniejszymi częstościami występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących redukcję dawki oraz zdarzeń niepożądanych powodujących czasowe przerwanie leczenia. Dodatkowo obserwowano mniejsze częstości hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 takich jak neutropenia, leukopenia i gorączka neutropeniczna, a także niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 takich jak zaparcia i neuropatia czuciowa.

Po dopuszczeniu do obrotu lenalidomidu pojawiły się doniesienia o zwiększonym ryzyku występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*), zwłaszcza białaczki, zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka Hodgkina, u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid). Doniesienia te zostały potwierdzone przez FDA i EMA po przeprowadzeniu dodatkowych analiz bezpieczeństwa i opublikowane przez URPL.<sup>46,45,43</sup> Ponadto na stronie internetowej URPL zidentyfikowano komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem

produktu Revlimid® (lenalidomid) przy innych czynnikach ryzyka oraz dotyczący reaktywacji zakażenia wirusowego.<sup>43</sup>

Zidentyfikowane zdarzenia niepożądane, zwłaszcza informacje o zwiększonym ryzyku występowania infekcji, zaburzeń metabolizmu i odżywiania (hipokalemii, hiperglikemii), zaćmy i biegunki, a także ostrzeżenia dotyczące wystąpienia drugich pierwotnych nowotworów i zaburzeń czynności wątroby są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL.<sup>44</sup> Należy podkreślić, że w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią stały element każdej skutecznej terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

Metaanaliza danych indywidualnych 6 383 chorych z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy brali udział w randomizowanych badaniach klinicznych (3 218 chorych z 8 badań dotyczących lenalidomidu niezależnie od schematu i 3 165 chorych z 10 badań niedotyczących lenalidomidu), wykazała zwiększone częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów łącznie w grupach lenalidomidu w porównaniu do grup kontrolnych. Drugie pierwotne nowotwory lite występowały ze zbliżonymi częstościami. Zwiększone częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów łącznie były spowodowane obserwowanymi większymi częstościami występowania nowotworów hematologicznych, głównie dla lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem stosowanym doustnie. Zgodnie z wnioskami autorów analizy, w kontekście obserwowanych korzyści ze stosowania lenalidomidu dotyczących przeżycia całkowitego, ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla lenalidomidu pozostaje pozytywny.<sup>49,50,51</sup> Podobne wnioski zostały wyciągnięte przez *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP; European Medicines Agency)*.<sup>44</sup>

Drugie pierwotne nowotwory w badaniu FIRST występowały ze zbliżoną częstością w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT, z wyjątkiem drugich pierwotnych nowotworów hematologicznych, które raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie MPT.

Pośrednie porównanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i schematu VMP przeprowadzone na podstawie 5 badań (FIRST, IFM 99-06, IFM-01-01, Sacchi 2011, VISTA) wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,65 [95%CI: 0,44; 0,98],  $p<0,05$ ). Wykazano także korzyść lenalidomidu w zakresie przeżycia całkowitego, jednak otrzymany wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,70 [95%CI: 0,45; 1,06],  $p=ns$ ).

Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej na podstawie tych samych 5 badań w opracowaniu wtórnym Weisel 2016<sup>16</sup> wykazały przewagę lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w pierwszej linii (VMP, MPT, MP; dla Rd vs VMP: OS: HR=0,66 [95%CI: 0,46; 0,93],  $p<0,05$ ; PFS: HR=0,70 [95%CI: 0,49;

0,99],  $p=0,05$ ). Obserwowane bardziej korzystne wyniki przedstawione w opracowaniu wtórnym Weisel 2016 wynikają m.in. z oszacowania wyniku HR wraz z przedziałem ufności na podstawie wykresu Kaplana-Meiera dla badania Sacchi 2011 w tym opracowaniu. Zbliżone wyniki uzyskano w analizie z 2015 roku, bez uwzględnienia przedłużonej obserwacji badania FIRST (Rd vs VMP: OS: HR=0,69 [95%CI: 0,48; 0,98],  $p<0,05$ ; PFS: HR=0,72 [95%CI: 0,51; 1,02],  $p=ns$ ).<sup>52</sup> Ogólne wnioski z przeprowadzonych analiz są spójne - obserwuje się przewagę lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem nad schematem VMP w zakresie zarówno przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji choroby. Wyniki te zostały potwierdzone również w najnowszej przeprowadzonej na podstawie 5 badań włączonych do niniejszej analizy metaanalizie sieciowej Ramasamy 2019<sup>26</sup> (Rd vs VMP: OS: HR=0,69 [95%CI: 0,49; 0,95],  $p=ns$ ; PFS: HR=0,71 [95%CI: 0,50; 0,99],  $p<0,05$ ).

Z uwagi na zbliżone wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania VTD vs VMP w badaniu UPFRONT, oraz wykazane w metaanalizach sieciowych Liu 2017<sup>22</sup> i Sekine 2019<sup>27</sup> zbliżone wyniki dla porównań VMP vs Rd i VTD vs Rd w zakresie całkowitej i ogólnej odpowiedzi na leczenie, pośrednio można wnioskować także o większej skuteczności lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem niż schematu VTD.

Stosowanie lenalidomidu związane było z porównywalną lub istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do VMP (porównywalną w zakresie parametru względnego oraz istotnie statystycznie mniejszą w zakresie parametru bezwzględnego; OR=1,12 [95%CI: 0,32; 3,92],  $p=ns$ ; RD=-0,11 [95%CI: -0,19; -0,03],  $p<0,05$ ). Częstość występowania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie była jednak istotnie statystycznie większa u chorych leczonych lenalidomidem zarówno dla parametru względnego, jak i bezwzględnego (OR=4,04 [95%CI: 1,53; 10,68],  $p<0,05$ ; RD=0,23 [95%CI: 0,14; 0,32],  $p<0,05$ ). Obserwowano porównywalne częstości występowania częściowych odpowiedzi na leczenie w obu analizowanych grupach.

Pośrednie porównanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i schematu VMP w zakresie bezpieczeństwa wykazało istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u chorych leczonych lenalidomidem (OR=4,83 [95%CI: 2,12; 11,04],  $p<0,05$ ), co może wynikać z małej liczby badań włączonych do porównania (3 badania: FIRST, IFM 01-01, VISTA; w badaniu IFM 01-01 obserwowano istotnie statystyczną różnicę na korzyść MPT: 42% vs 13%) oraz różnej długości stosowania analizowanych schematów leczenia. Wyniki metaanalizy sieciowej porównującej stosowanie lenalidomidu, bortezomibu i talidomidu na podstawie 9 badań fazy III wykazały jednak istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu do VMP (wyniki dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego, brak opisu szczegółowych metod).<sup>53</sup>

Porównanie pośrednie wykazało zbliżone częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 takich jak neutropenia, anemia, trombocytopenia oraz zbliżone częstości zapalenia płuc stopnia 3-4 i zaparcia stopnia 3-4 w grupach lenalidomidu i VMP. Stosowanie lenalidomidu związane było z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania neuropatii czuciowej (OR=0,01 [95%CI: 0,0002; 0,12],  $p<0,05$ ).

Pomimo braku odnalezienia badań przeprowadzonych specyficznie we wnioskowanej populacji (dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek), wyniki badania FIRST analizowano dodatkowo pod kątem wpływu ryzyka cytogenetycznego i niewydolności nerek na efekty leczenia. Obserwowano mniejszą korzyść ze stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak obecność mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) lub ciężka niewydolność nerek.<sup>28,35,40</sup> Ograniczenie populacji wnioskowanej do chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek wydaje się zatem stanowić ograniczenie do populacji chorych, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia.

Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w dedykowanej populacji chorych. Istnieje jednak wiele badań, w których lenalidomid jest stosowany w różnych schematach terapeutycznych i w różnych populacjach chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku.

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych jest zalecany w wytycznych zarówno polskich (wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku<sup>54</sup>), jak i zagranicznych (wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 roku,<sup>7</sup> wytyczne *European Society for Medical Oncology* z 2017 roku,<sup>55</sup> wytyczne europejskie z 2014 roku,<sup>56</sup> wytyczne *Medical Scientific Advisory Group* z 2017 roku,<sup>57</sup> wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2018 roku,<sup>58</sup> wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 roku,<sup>59</sup> wytyczne *International Myeloma Working Group* z 2014 roku<sup>60</sup>).

## 11 Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 12 marca 2020 r. nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu MPT (badanie FIRST). W analizie uwzględniono ramię, w którym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowano do progresji choroby, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Mediana okresu obserwacji w badaniu FIRST wynosiła 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem VMP możliwe było poprzez badania MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA). W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach. Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP.

### **Rd vs MPT**

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze schematem MPT, na podstawie badania FIRST wykazała:

- **w analizie skuteczności:**
  - w publikacji Benboubker 2014 (mediana okresu obserwacji 37 miesięcy) wykazano istotnie statystycznie **dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji** w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (mediana PFS: 25,5 mies. vs 21,2 mies.; HR=0,72 [95% CI: 0,61; 0,85], p<0,001);
    - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki: mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca – publikacja Hulin 2016:

- mediana PFS 26,0 mies. vs 21,9 mies.; HR=0,69 [95%CI: 0,59; 0,80], p<0,001; mediana okresu obserwacji 67 miesięcy – publikacja Facon 2018: mediana PFS 26,0 mies. vs 21,9 mies.; HR=0,69 [95%CI: 0,59; 0,79], p<0,00001;
- o w badaniu FIRST w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem wykazano **istotnie statystycznie większe niż w grupie MPT odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 4 latach** (publikacja Hulin 2016, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.: OR=3,31 [95%CI: 2,44; 4,51], p<0,00001; RD=0,20 [95%CI: 0,15; 0,25], p<0,00001; NNT<sub>45,5 mies.</sub>=5 [95%CI: 5; 7]; publikacja Facon 2018, mediana okresu obserwacji 67 mies.: 32,6% vs 13,6%, OR=3,08 [95%CI: 2,27; 4,18], p<0,00001, RD=0,19 [95%CI: 0,14; 0,24], p<0,00001; NNT<sub>67 mies.</sub>=5 [95%CI: 4; 7]);
  - o w publikacji Benboubker 2014 (mediana okresu obserwacji 37 miesięcy) wykazano **istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego** w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (HR=0,78 [95%CI: 0,64; 0,96], p=0,02);
    - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki: mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca – publikacja Hulin 2016: mediana OS 58,9 mies. vs 48,5 mies.; HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,90], p<0,05; mediana okresu obserwacji 67 miesięcy – publikacja Facon 2018: mediana OS 59,1 mies. vs 49,1 mies.; HR=0,78 [95%CI: 0,67; 0,92], p<0,05);
  - o w badaniu FIRST w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem wykazano **istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie MPT odsetki zgonów** w całym okresie badania (analiza pierwotna: OR=0,77 [95%CI: 0,60; 0,99], p=0,04; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,002], p=0,04; NNT<sub>37 mies.</sub>=18 [95%CI: 9; 529]; mediana okresu obserwacji 67 mies.: OR=0,72 [95%CI: 0,56; 0,91], p=0,007; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,02], p=0,007; NNT<sub>67 mies.</sub>=13 [95%CI: 8; 44]) oraz **istotnie statystycznie większe niż w grupie MPT odsetki chorych przeżywających po 3 i 4 latach** (przeżycie po 3 latach: OR=1,44 [95%CI: 1,12; 1,85], p=0,005; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,005; NNT<sub>37 mies.</sub>=13 [95%CI: 8; 41]; przeżycie po 4 latach na podstawie analizy pierwotnej: OR=1,39 [95%CI: 1,09; 1,76], p=0,008; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,008; NNT<sub>37 mies.</sub>=13 [95%CI: 8; 47]; przeżycie po 4 latach na podstawie przedłużonej obserwacji, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.: OR=1,44 [95%CI: 1,13; 1,83], p=0,003; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,003; NNT<sub>45,5 mies.</sub>=12 [95%CI: 7; 33]; przeżycie po 4 latach na podstawie przedłużonej obserwacji, mediana okresu obserwacji 67 mies.: OR=1,35 [95%CI: 1,06; 1,71], p=0,02; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,02; NNT<sub>67 mies.</sub>=13 [95%CI: 7; 70])

- o **czas do progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy** w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (publikacja Benboubker 2014, mediana TTP: 32,5 mies. vs 23,9 mies.; HR=0,68, p<0,001);
- o w publikacji Benboubker 2014 (mediana okresu obserwacji 37 miesięcy) wykazano **istotnie statystycznie dłuższy czas do niepowodzenia leczenia** w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (mediana TTF: 16,9 mies. vs 14,1 mies.; HR=0,77, p<0,001);
- o **czas do II linii leczenia był istotnie statystycznie dłuższy** w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (publikacja Benboubker 2014, mediana: 39,1 mies. vs 26,7 mies.; HR=0,66, p<0,001; publikacja Hulin 2016, mediana: 36,9 mies. vs 26,7 mies.; HR=0,64 [95%CI: 0,55; 0,76], p<0,05; publikacja Facon 2018, mediana 36,7 mies. vs 26,7 mies.; HR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,73], p<0,05);
- o w badaniu FIRST wykazano **istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych wymagających stosowania II linii leczenia** w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (mediana okresu obserwacji 37 mies.: OR=0,59 [95%CI: 0,46; 0,74], p<0,0001; RD=-0,13 [95%CI: -0,19; -0,07], p<0,00001; NNT<sub>37mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 14]; mediana okresu obserwacji 67 mies.: OR=0,55 [95%CI: 0,43; 0,71], p<0,00001; RD=-0,14 [95%CI: -0,19; -0,08], p<0,00001; NNT<sub>67mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 13]);
- o w badaniu FIRST wykazano **istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji podczas stosowania II linii leczenia** w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (analiza pierwotna - mediana okresu obserwacji 37 mies.: mediana PFS 42,9 mies. vs 36,3 mies.; HR=0,78, p=0,005; przedłużona obserwacja - mediana okresu obserwacji 67 mies.: mediana PFS 42,9 mies. vs 35,0 mies., HR=0,74 [95%CI: 0,64; 0,85], p<0,05);
- o w badaniu FIRST wykazano **istotnie statystycznie większe odsetki chorych z ogólną, całkowitą i bardzo dobrą częściową odpowiedzią na leczenie** (publikacja Benboubker 2014, mediana okresu obserwacji 37 mies.: ogólna odpowiedź na leczenie: OR=1,83 [95%CI: 1,41; 2,37], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,07; 0,18], p<0,00001; NNT<sub>37mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 14]; całkowita odpowiedź na leczenie: OR=1,74 [95%CI: 1,20; 2,52], p=0,004; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], p=0,003; NNT<sub>37mies.</sub>=18 [95%CI: 11; 52]; bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie: OR=1,71 [95%CI:

1,29; 2,28],  $p=0,0002$ ; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,15],  $p=0,0002$ ; NNT<sub>37 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 22]; publikacja Hulin 2016, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.: ogólna odpowiedź na leczenie: OR=2,04 [95%CI: 1,54; 2,70],  $p<0,00001$ ; RD=0,13 [95%CI: 0,08; 0,19],  $p<0,00001$ ; NNT<sub>45,5 mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 13]; całkowita odpowiedź na leczenie: OR=1,97 [95%CI: 1,42; 2,75],  $p<0,0001$ ; RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,14],  $p<0,0001$ ; NNT<sub>45,5 mies.</sub>=11 [95%CI: 8; 21]; bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie: OR=1,65 [95%CI: 1,23; 2,20],  $p=0,0007$ ; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14],  $p=0,0006$ ; NNT<sub>45,5 mies.</sub>=12 [95%CI: 8; 28]; publikacja Facon 2018, mediana okresu obserwacji 67 mies.: ogólna odpowiedź na leczenie: OR=2,02 [95%CI: 1,53; 2,68],  $p<0,00001$ ; RD=0,13 [95%CI: 0,08; 0,18],  $p<0,00001$ ; NNT<sub>67 mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 13]; całkowita odpowiedź na leczenie: OR=2,02 [95%CI: 1,46; 2,79],  $p<0,001$ ; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,14],  $p<0,0001$ ; NNT<sub>67 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 19]; bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie: OR=1,62 [95%CI: 1,21; 2,17],  $p=0,001$ ; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13],  $p=0,001$ ; NNT<sub>67 mies.</sub>=13 [95%CI: 8; 31]);

- o nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT (publikacja Benboubker 2014, mediana okresu obserwacji 37 mies.: OR=0,89 [95%CI: 0,69; 1,15],  $p=ns$ ; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,03],  $p=ns$ ; NNT<sub>37 mies.</sub>=na; publikacja Hulin 2016, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.: OR=0,82 [95%CI: 0,64; 1,06],  $p=ns$ ; RD=-0,04 [95%CI: -0,10; 0,01],  $p=ns$ ; NNT<sub>45,5 mies.</sub>=na; publikacja Facon 2018, mediana okresu obserwacji 67 mies.: OR=0,81 [95%CI: 0,63; 1,04],  $p=ns$ ; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,01],  $p=ns$ ; NNT<sub>67 mies.</sub>=na);
- o **stabilizacja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych MPT** (publikacja Benboubker 2014, mediana okresu obserwacji 37 mies.: stabilizacja choroby: OR=0,65 [95%CI: 0,48; 0,86],  $p=0,003$ ; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03],  $p=0,003$ ; NNT<sub>37 mies.</sub>=na; brak oceny: OR=0,59 [95%CI: 0,35; 0,98],  $p=0,04$ ; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; -0,001],  $p=0,04$ ; NNT<sub>37 mies.</sub>=34 [95%CI: 18; 686]; publikacja Hulin 2016, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.: stabilizacja choroby: OR=0,52 [95%CI: 0,37; 0,72],  $p<0,0001$ ; RD=-0,09 [95%CI: -0,13; -0,05],  $p<0,0001$ ; NNT<sub>45,5 mies.</sub>=na; brak oceny: OR=0,59 [95%CI: 0,36; 0,97],  $p=0,04$ ; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; -0,002],  $p=0,04$ ; NNT<sub>45,5 mies.</sub>=32 [95%CI: 17; 449]; publikacja Facon 2018, mediana okresu obserwacji 67 mies.: stabilizacja choroby: OR=0,52 [95%CI: 0,38; 0,73],  $p<0,0001$ ; RD=-0,09 [95%CI: -0,13; -0,04],  $p<0,0001$ ; NNT<sub>67 mies.</sub>=na; brak oceny: OR=0,59 [95%CI: 0,36; 0,97],  $p=0,04$ ; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; -0,002],  $p=0,04$ ; NNT<sub>67 mies.</sub>=32 [95%CI: 17; 449]).
- o **progresję choroby obserwowano częściej w grupie chorych leczonych MPT** (publikacja Benboubker 2014, mediana okresu obserwacji 37 mies.:



OR=0,37 [95%CI: 0,15; 0,88], p=0,03; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,004], p=0,02; NNT<sub>37 mies.</sub>=47 [95%CI: 26; 283]; publikacja Hulin 2016, mediana okresu obserwacji 45,5 mies.: OR=0,59 [95%CI: 0,27; 1,31], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNT<sub>45,5 mies.</sub>=na; publikacja Facon 2018, mediana okresu obserwacji 67 mies.: OR=0,59 [95%CI: 0,27; 1,31], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNT<sub>67 mies.</sub>=na).

- w badaniu FIRST wykazano **istotnie statystycznie krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie** w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT (publikacja Benboubker 2014, mediana: 1,8 mies. vs 2,8 mies., p<0,001; publikacja Hulin 2016, mediana: 2 mies. vs 3 mies.);
- w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem **czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy** w porównaniu do obserwowanego w grupie chorych leczonych MPT (publikacja Benboubker 2014, mediana: 35,0 mies. vs 22,3 mies.; HR=0,63, p<0,001; publikacja Hulin 2016, mediana: 32 mies. vs 22 mies.; HR=0,60 [95%CI: 0,51; 0,72], p<0,05);
- stosowanie zarówno lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (łącznie w grupach lenalidomidu stosowanego do progresji choroby i lenalidomidu stosowanego przez 18 cykli), jak i schematu MPT związane było z **poprawą jakości życia** od wartości początkowej w zakresie analizowanych domen (zdrowie ogólne, funkcjonowanie fizyczne, ból, zmęczenie [EORTC QLQ-C30], objawy choroby, skutki uboczne [EORTC QLQ- MY20] oraz użyteczność zdrowia [EQ-5D]). Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem związane było z **istotnie większą poprawą wyniku domeny dotyczącej objawów choroby** w porównaniu do stosowania schametu MPT po 3 miesiącach oraz z **istotnie większą poprawą wyniku domeny dotyczącej skutków ubocznych** we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem 18 miesięcy.
- **w analizie bezpieczeństwa:**
  - obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (odpowiednio: OR=0,65 [95%CI: 0,11; 3,93], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,73 [95%CI: 0,51; 1,04], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,005], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=1,06 [95%CI: 0,82; 1,38], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na);
  - w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano **istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chorych leczonych MPT częstość występowania zdarzeń**

**niepożądanych stopnia 3-4 związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących redukcję dawki oraz zdarzeń niepożądanych powodujących czasowe przerwanie leczenia** (odpowiednio: OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,86], p=0,003; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,002; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,61 [95%CI: 0,48; 0,78], p<0,0001; RD=-0,12 [95%CI: -0,18; -0,06], p<0,0001; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,86], p=0,002; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,03], p=0,002; NNH<sub>37 mies.</sub>=na);

- o częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 takich jak anemia, trombocytopenia i limfopenia były zbliżone w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT (odpowiednio: OR=0,96 [95%CI: 0,71; 1,31], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,72 [95%CI: 0,48; 1,09], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,81 [95%CI: 0,50; 1,34], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNH<sub>37 mies.</sub>=na);
- o **hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 takie jak neutropenia, leukopenia i gorączka neutropeniczna występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością** w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem niż w grupie chorych leczonych MPT (odpowiednio: OR=0,47 [95%CI: 0,37; 0,61], p<0,00001; RD=-0,17 [95%CI: -0,23; -0,11], p<0,00001; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,72], p=0,001; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,0007; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,31 [95%CI: 0,11; 0,86], p=0,02; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,004], p=0,02; NNH<sub>37 mies.</sub>=na);
  - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hulin 2016: anemia: OR=0,98 [95%CI: 0,72; 1,34], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na; trombocytopenia: OR=0,74 [95%CI: 0,49; 1,11], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na; neutropenia: OR=0,49 [95%CI: 0,38; 0,63], p<0,00001; RD=-0,17 [95%CI: -0,22; -0,11], p<0,00001; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na; leukopenia: OR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,72], p=0,001; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,0007; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na; mediana okresu obserwacji 67 miesięcy, publikacja Facon 2018: anemia: OR=0,997 [95%CI: 0,73; 1,35], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; NNH<sub>67 mies.</sub>=na; trombocytopenia: OR=0,80 [95%CI: 0,53; 1,19], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02], p=ns; NNH<sub>67 mies.</sub>=na; neutropenia: OR=0,53 [95%CI: 0,41; 0,68], p<0,00001; RD=-0,15 [95%CI: -0,21; -0,09], p<0,00001; NNH<sub>67 mies.</sub>=na; gorączka neutropeniczna: OR=0,31 [95%CI: 0,11; 0,86], p=0,02; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,004], p=0,02; NNH<sub>67 mies.</sub>=na);

- o spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem **obserwowano istotnie statystycznie częstsze niż w grupie MPT występowanie infekcji** (OR=1,96 [95%CI: 1,47; 2,63],  $p<0,00001$ ; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,17],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=8 [95%CI: 5; 14]), **zakrzepicy żył głębokich** (OR=2,17 [95%CI: 1,13; 4,15],  $p=0,02$ ; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05],  $p=0,02$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=34 [95%CI: 19; 193]), **hipokalemii** (OR=3,39 [95%CI: 1,70; 6,75],  $p=0,0005$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07],  $p=0,0002$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=22 [95%CI: 14; 47]), **hiperglikemii** (OR=3,28 [95%CI: 1,53; 7,03],  $p=0,002$ ; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,06],  $p=0,001$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=27 [95%CI: 17; 70]), **zaćmy** (OR=11,10 [95%CI: 3,37; 36,52],  $p<0,0001$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,07],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=18 [95%CI: 13; 31]), **biegunki** (OR=2,74 [95%CI: 1,20; 6,24],  $p=0,02$ ; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04],  $p=0,01$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=40 [95%CI: 22; 189]) i **zawału mięśnia sercowego/choroby niedokrwiennej serca** (OR=2,89 [95%CI: 1,60; 5,19],  $p=0,0004$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,08],  $p=0,0002$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=19 [95%CI: 12; 41]);
- o **zaparcia stopnia 3-4 i neuropatia czuciowa stopnia 3-4 występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością** w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (odpowiednio: OR=0,41 [95%CI: 0,21; 0,81],  $p=0,01$ ; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01],  $p=0,008$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=na; OR=0,11 [95%CI: 0,05; 0,26],  $p<0,00001$ ; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,06],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>37 mies.</sub>=na);
- o pozostałe niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach;
  - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hulin 2016: istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem: infekcje: OR=2,05 [95%CI: 1,54; 2,75],  $p<0,00001$ ; RD=0,13 [95%CI: 0,08; 0,18],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 13]; zaćma: OR=11,86 [95%CI: 3,61; 38,91],  $p<0,0001$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,04; 0,08],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=17 [95%CI: 12; 28]; zakrzepica żył głębokich: OR=2,17 [95%CI: 1,13; 4,15],  $p=0,02$ ; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05],  $p=0,02$ ; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=34 [95%CI: 19; 193]; istotnie statystycznie częściej w grupie MPT: neuropatia czuciowa: OR=0,11 [95%CI: 0,05; 0,26],  $p<0,00001$ ; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,06],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na; mediana okresu obserwacji 67 miesięcy, publikacja Facon 2018: istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem: infekcje: OR=2,26 [95%CI: 1,70; 3,02],  $p<0,00001$ ; RD=0,15 [95%CI: 0,10; 0,20],  $p<0,00001$ ;

NNH<sub>67 mies.</sub>=6 [95%CI: 5; 10]; zaćma: OR=8,01 [95%CI: 3,12; 20,55], p<0,0001; RD=0,06 [95%CI: 0,04; 0,08], p<0,00001; NNH<sub>67 mies.</sub>=16 [95%CI: 11; 26]; biegunka: OR=5,73 [95%CI: 2,19; 15,00], p=0,0004; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], p<0,0001; NNH<sub>67 mies.</sub>=24 [95%CI: 16; 47]; istotnie statystycznie częściej w grupie MPT: zaparcia: OR=0,40 [95%CI: 0,20; 0,82], p=0,01; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], p=0,009; NNH<sub>67 mies.</sub>=na; neuropatia czuciowa: OR=0,10 [95%CI: 0,04; 0,24], p<0,00001; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,06], p<0,00001; NNH<sub>67 mies.</sub>=na);

- **drugie pierwotne nowotwory hematologiczne występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością** w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem niż w grupie chorych leczonych MPT (OR=0,17 [95%CI: 0,04; 0,75], p=0,02; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], p=0,007; NNH<sub>37 mies.</sub>=na);
- częstości występowania pozostałych drugich pierwotnych nowotworów były zbliżone w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT;
- w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT obserwowano zbliżone liczby zdarzeń drugich pierwotnych nowotworów;
  - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hulin 2016: drugie pierwotne nowotwory hematologiczne: OR=0,25 [95%CI: 0,07; 0,89], p=0,03; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,003], p=0,02; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na; mediana okresu obserwacji 67 miesiąca, publikacja Facon 2018: drugie pierwotne nowotwory hematologiczne: OR=0,29 [95%CI: 0,09; 0,87], p=0,03; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,003], p=0,02; NNH<sub>67 mies.</sub>=na. (drugie pierwotne nowotwory hematologiczne: OR=0,25 [95%CI: 0,07; 0,89], p=0,03; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,003], p=0,02; NNH<sub>45,5 mies.</sub>=na).

### Rd vs VMP

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze schematem VMP, na podstawie badań FIRST (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem vs MPT), IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011 (MPT vs MP) oraz VISTA (VMP vs MP) wykazała:

- **w analizie skuteczności:**
  - wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby** (HR=0,65 [95%CI: 0,44; 0,98], p<0,05);

- na podstawie porównania pośredniego wykazano różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie przeżycia całkowitego, jednak otrzymany wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,70 [95%CI: 0,45; 1,06], p=ns);
- wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP dla parametru względnego oraz na **istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie lenalidomidu dla parametru bezwzględnego** (OR=1,12 [95%CI: 0,32; 3,92], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,19; -0,03], p<0,05);
- na podstawie porównania pośredniego wykazano **istotnie statystycznie większą częstość występowania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie** w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (OR=4,04 [95%CI: 1,53; 10,68], p<0,05; RD=0,23 [95%CI: 0,14; 0,32], p<0,05);
- wyniki porównania pośredniego wskazują brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=1,11 [95%CI: 0,62; 1,98], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,11; 0,15], p=ns);
- **w analizie bezpieczeństwa:**
  - wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia** u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (OR=4,83 [95%CI: 2,12; 11,04], p<0,05; RD=0,30 [95%CI: 0,17; 0,43], p<0,05), przy czym różnice mogą wynikać z różnej długości stosowania analizowanych schematów leczenia;
  - na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania neutropenii stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=1,23 [95%CI: 0,71; 2,13], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,12; 0,10], p=ns);
  - wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania anemii stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=1,57 [95%CI: 0,70; 3,53], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,03; 0,20], p=ns);
  - porównanie pośrednie wykazało porównywalne częstości występowania trombocytopenii stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem

w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=0,78 [95%CI: 0,33; 1,87], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,17; 0,05], p=ns);

- na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zapalenia płuc stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=2,98 [95%CI: 0,75; 11,79], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns);
- wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakrzepicy żył głębokich stopnia 3-4 pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP dla parametru względnego oraz na **istotnie statystycznie większą częstość występowania zakrzepicy żył głębokich stopnia 3-4 w grupie lenalidomidu dla parametru bezwzględnego** (OR=20,71 [95%CI: 0,65; 658,99], p=ns; RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,22], p<0,05);
- porównanie pośrednie wykazało porównywalne częstości występowania zaparcia stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=0,28 [95%CI: 0,01; 6,55], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,001; 0,10], p=ns);
- wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania neuropatii czuciowej** u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (OR=0,01 [95%CI: 0,0002; 0,12], p<0,05; RD=-0,18 [95%CI: -0,23; -0,13], p<0,05).

### VTD vs VMP

Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność w prowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu VTD w porównaniu ze schematem VMP, na podstawie badania UPFRONT wykazała:

- **w analizie skuteczności:**
  - w badaniu UPFRONT mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 15,4 mies. [95%CI: 12,6; 24,2] w grupie VTD oraz 17,3 mies. [95%CI: 14,8; 20,3] w grupie VMP (HR=0,88 [95%CI: 0,65; 1,20], p=ns);
  - w badaniu UPFRONT zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji występowały z porównywalną częstością w grupach VTD i VMP (OR=0,73 [95%CI: 0,48; 1,13], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,18; 0,03], p=ns; NNT<sub>42,7 mies.</sub>=na);
  - w badaniu UPFRONT mediana przeżycia całkowitego wynosiła 51,5 mies. [95%CI: 38,5; nie osiągnięto] w grupie VTD oraz 53,1 mies. [95%CI: 41,1; nie osiągnięto] w grupie VMP (HR=1,09 [95%CI: 0,77; 1,54], p=ns);

- w badaniu UPFRONT zgon w całym okresie obserwacji występował z porównywalną częstością w grupach VTD i VMP (OR=0,90 [95%CI: 0,58; 1,40], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,13; 0,08], p=ns; NNT<sub>42,7 mies.</sub>=na);
  - mediana czasu do II linii leczenia wynosiła 24,5 mies. [95%CI: 16,6; 27,6] w grupie VTD oraz 19,0 mies. [95%CI: 15,2; 23,1] w grupie VMP;
  - odsetki chorych otrzymujących II linię leczenia były porównywalne w grupach VTD i VMP (OR=0,75 [95%CI: 0,49; 1,15], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,18; 0,03], p=ns; NNT<sub>42,7 mies.</sub>=na);
  - mediana czasu do III linii leczenia wynosiła 38,5 mies. [95%CI: 29,7; 48,9] w grupie VTD oraz 36,3 mies. [95%CI: 29,7; 41,9] w grupie VMP;
  - odsetki chorych otrzymujących III linię leczenia były porównywalne w grupach VTD i VMP (OR=0,77 [95%CI: 0,50; 1,18], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,17; 0,04], p=ns; NNT<sub>42,7 mies.</sub>=na);
  - w badaniu UPFRONT obserwowano porównywalne odsetki chorych z ogólną, całkowitą lub bardzo dobrą częściową, całkowitą, prawie całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie w grupie chorych schematami VTD i VMP. Nie obserwowano także istotnych statystycznie różnic w częstości występowania progresji choroby.
  - **stabilizacja choroby występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych VMP** (OR=0,13 [95%CI: 0,04; 0,44], p=0,001; RD=-0,13 [95%CI: -0,19; -0,07], p<0,0001; NNT<sub>42,7 mies.</sub>=na), natomiast **odsetek chorych z pierwszą odpowiedzią osiągniętą na koniec 2 cyklu był istotnie statystycznie większy w grupie VTD** (OR=3,50 [95%CI: 1,60; 7,69], p=0,002; RD=0,17 [95%CI: 0,07; 0,28], p=0,001; NNT<sub>42,7 mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 15]);
  - mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 22,4 mies. [95%CI: 12,7; 29,1] w grupie VTD oraz 19,8 mies. [95%CI: 16,4; 23,3] w grupie VMP;
  - istotne statystycznie różnice w ocenie jakości życia w badaniu przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire*) dla porównania VTD vs VMP obserwowano jedynie dla cykli 3, 9, 11 i 13;
  - **w analizie bezpieczeństwa:**
    - obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach VTD i VMP (odpowiednio: OR=2,43 [95%CI: 0,84; 7,07], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; OR=1,43 [95%CI: 0,77; 2,66], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,03; 0,12], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; OR=1,11 [95%CI: 0,71; 1,73], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,08; 0,13], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na);
-

- częstości występowania anemii zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$  były zbliżone w grupach VTD i VMP (odpowiednio: OR=0,97 [95%CI: 0,48; 1,96], p=ns RD=-0,003 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na oraz OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,04], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na);
- **neutropenia i trombocytopenia, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$  występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie chorych leczonych schematem VTD niż w grupie chorych leczonych VMP (neutropenia: OR=0,13 [95%CI: 0,05; 0,32], p<0,00001; RD=-0,20 [95%CI: -0,27; -0,12], p<0,00001; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; trombocytopenia: OR=0,21 [95%CI: 0,10; 0,45], p<0,0001; RD=-0,18 [95%CI: -0,25; -0,10], p<0,00001; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; neutropenia stopnia  $\geq 3$ : OR=0,11 [95%CI: 0,04; 0,32], p<0,0001; RD=-0,16 [95%CI: -0,23; -0,10], p<0,00001; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; trombocytopenia stopnia  $\geq 3$ : OR=0,23 [95%CI: 0,09; 0,58], p=0,002; RD=-0,11 [95%CI: -0,17; -0,05], p=0,0006; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na);**
- częstości występowania zaburzeń układu pokarmowego takich jak biegunka, zaparcia i nudności, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$  były zbliżone w grupach VTD i VMP (biegunka: OR=0,59 [95%CI: 0,32; 1,12], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,14; 0,01], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; zaparcia: OR=2,09 [95%CI: 0,94; 4,65], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,004; 0,12], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; nudności: OR=0,66 [95%CI: 0,31; 1,42], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,03], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; biegunka stopnia  $\geq 3$ : OR=0,49 [95%CI: 0,20; 1,18], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,01], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; zaparcia stopnia  $\geq 3$ : OR=1,03 [95%CI: 0,21; 5,19], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; nudności stopnia  $\geq 3$ : OR=0,68 [95%CI: 0,19; 2,46], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na);
- częstości występowania infekcji takich jak zapalenie płuc i półpasiec, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$  były zbliżone w grupach VTD i VMP (zapalenie płuc: OR=1,26 [95%CI: 0,53; 3,00], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; półpasiec: OR=0,92 [95%CI: 0,37; 2,34], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,06; 0,05], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; zapalenie płuc stopnia  $\geq 3$ : OR=1,03 [95%CI: 0,42; 2,56], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na; półpasiec stopnia  $\geq 3$ : OR=0,82 [95%CI: 0,22; 3,11], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; NNH<sub>42,7 mies.</sub>=na);
- **zaburzenia układu nerwowego takie jak neuropatia obwodowa, zawroty głowy i neuropatia obwodowa stopnia  $\geq 3$  występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie chorych leczonych schematem VTD niż w grupie chorych leczonych VMP (neuropatia obwodowa: OR=1,68 [95%CI: 1,08; 2,62], p=0,02; RD=0,13 [95%CI: 0,02;**



- 0,24],  $p=0,02$ ;  $NNH_{42,7\text{ mies.}}=7$  [95%CI: 4; 48]; zawroty głowy: OR=4,06 [95%CI: 1,47; 11,23],  $p=0,007$ ; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,14],  $p=0,004$ ;  $NNH_{42,7\text{ mies.}}=12$  [7; 36]; zawroty głowy stopnia  $\geq 3$ : OR=14,52 [95%CI: 1,88; 112,40],  $p=0,01$ ; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,12],  $p=0,0008$ ;  $NNH_{42,7\text{ mies.}}=13$  [95%CI: 8; 31]). Częstość występowania neuropatii obwodowej stopnia  $\geq 3$  była porównywalna w analizowanych grupach (OR=1,53 [95%CI: 0,91; 2,58],  $p=ns$ ; RD=0,08 [95%CI: -0,02; 0,17],  $p=ns$ ;  $NNH_{42,7\text{ mies.}}=na$ );
- o spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych **obrzęk obwodowy występował z istotnie statystycznie większą częstością w grupie chorych leczonych schematem VTD niż w grupie chorych leczonych VMP** (niezależnie od stopnia: OR=3,93 [95%CI: 1,92; 8,06],  $p=0,0002$ ; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,23],  $p<0,0001$ ;  $NNH_{42,7\text{ mies.}}=6$  [95%CI: 4; 12]; stopnia  $\geq 3$ : OR=10,95 [95%CI: 1,38; 86,54],  $p=0,02$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10],  $p=0,005$ ;  $NNH_{42,7\text{ mies.}}=17$  [95%CI: 10; 57]).

### **Rd vs MPT – analiza subpopulacji chorych**

Wyniki dotyczące subpopulacji chorych w badaniu FIRST analizowano pod kątem chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) lub bez ciężkiej niewydolności nerek (publikacja Benboubker 2014 – mediana okresu obserwacji 37 miesięcy, publikacja Facon 2018 – mediana okresu obserwacji 67 miesięcy). Przedstawiono także wyniki pochodzące z publikacji Dimopoulos 2016 (ocena wpływu niewydolności nerek na wyniki w badaniu FIRST; mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca). Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze schematem MPT w analizowanych subpopulacjach chorych wykazała:

- **w analizie skuteczności:**
  - o analiza w podgrupach po 37 miesiącach obserwacji wykazała lepsze wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych bez ciężkiej niewydolności nerek (CrCl 30-50 ml/min: HR=0,66 [95%CI: 0,48; 0,91],  $p<0,05$ ; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,95],  $p<0,05$ ; CrCl $\geq$ 80 ml/min: HR=0,71 [95%CI: 0,51; 1,01],  $p=ns$ ) niż u chorych z ciężką niewydolnością (CrCl $<$ 30 ml/min: HR=0,76 [95%CI: 0,44; 1,30],  $p=ns$ );
    - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca: CrCl 30-50 ml/min: HR=0,65 [95%CI: 0,48; 0,88],  $p<0,05$ ; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,70 [95%CI: 0,55; 0,88],  $p<0,05$ ; CrCl $\geq$ 80 ml/min: HR=0,67 [95%CI: 0,48; 0,93],  $p<0,05$ ; CrCl $<$ 30 ml/min: HR=0,80 [95%CI: 0,48; 1,33],  $p=ns$ ; mediana okresu obserwacji 67 miesięcy: CrCl 30-50 ml/min: HR=0,63 [95%CI: 0,47; 0,85],  $p<0,05$ ; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,69 [95%CI: 0,55; 0,87],  $p<0,05$ ; CrCl $\geq$ 80 ml/min: HR=0,67 [95%CI: 0,49; 0,91],  $p<0,05$ ; CrCl $<$ 30 ml/min: HR=0,93 [95%CI: 0,57; 1,51],  $p=ns$ );

- po 37 miesiącach obserwacji u chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) obserwowano lepsze wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,90], p<0,05) niż u chorych z mutacjami (mutacja t(4;14), t(14;16) lub del 17p: HR=1,23 [95%CI: 0,78; 1,93], p=ns). Podobne wyniki obserwowano dla przedłużonej obserwacji chorych (chorzy bez mutacji: mediana PFS 31,1 mies. vs 24,9 mies., HR=0,66 [95%CI: 0,52; 0,84], p<0,05, chorzy z mutacjami: mediana PFS 8,4 mies. vs 14,6 mies., HR=1,27 [95%CI: 0,81; 2,01], p=ns);
- analiza w podgrupach po 37 miesiącach obserwacji wykazała lepsze wyniki dotyczące przeżycia całkowitego u chorych bez ciężkiej niewydolności nerek (CrCl 30-50 ml/min: HR=0,81 [95%CI: 0,55; 1,18], p=ns; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,79 [95%CI: 0,57; 1,08], p=ns; CrCl≥80 ml/min: HR=0,59 [95%CI: 0,36; 0,97], p<0,05) niż u chorych z ciężką niewydolnością (CrCl<30 ml/min: HR=1,03 [95%CI: 0,60; 1,77], p=ns);
  - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca: CrCl 30-50 ml/min: HR=0,83 [95%CI: 0,58; 1,18], p=ns; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,73 [95%CI: 0,55; 0,97], p<0,05; CrCl≥80 ml/min: HR=0,59 [95%CI: 0,38; 0,91], p<0,05; CrCl<30 ml/min: HR=0,92 [95%CI: 0,55; 1,53], p=ns; mediana okresu obserwacji 67 miesięcy: CrCl 30-50 ml/min: HR=0,82 [95%CI: 0,61; 1,12], p=ns; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,75 [95%CI: 0,59; 0,96], p<0,05; CrCl≥80 ml/min: HR=0,66 [95%CI: 0,46; 0,94], p<0,05; CrCl<30 ml/min: HR=1,20 [95%CI: 0,76; 1,92], p=ns);
- po 37 miesiącach obserwacji u chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) obserwowano lepsze wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (HR=0,67 [95%CI: 0,47; 0,95], p<0,05) niż u chorych z mutacjami (mutacja t(4;14), t(14;16) lub del 17p: HR=1,07 [95%CI: 0,61; 1,85], p=ns). Podobne wyniki obserwowano dla przedłużonej obserwacji chorych (chorzy bez mutacji: mediana OS 69,9 mies. vs 53,6 mies., HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,91], p<0,05, chorzy z mutacjami: mediana OS 29,3 mies. vs 35,5 mies., HR=0,92 [95%CI: 0,58; 1,46], p=ns);
- analiza w podgrupach po 45,5 miesiąca obserwacji wykazała lepsze wyniki dotyczące czasu do II linii leczenia u chorych bez ciężkiej niewydolności nerek (CrCl 30-50 ml/min: HR=0,55 [95%CI: 0,39; 0,78], p<0,05; CrCl 50-80 ml/min: HR=0,66 [95%CI: 0,52; 0,84], p<0,05; CrCl≥80 ml/min: HR=0,66 [95%CI: 0,47; 0,92], p<0,05) niż u chorych z ciężką niewydolnością (CrCl<30 ml/min: HR=0,74 [95%CI: 0,42; 1,29], p=ns);
- analiza w podgrupach po 45,5 miesiąca obserwacji wykazała lepsze wyniki dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie u chorych bez ciężkiej niewydolności nerek (CrCl 30-50 ml/min: OR=3,96 [95%CI: 2,16; 7,23], p<0,05; CrCl 50-80 ml/min: OR=1,66 [95%CI: 1,08; 2,55], p<0,05; CrCl≥80

ml/min: OR=1,78 [95%CI: 0,97; 3,27], p=ns) niż u chorych z ciężką niewydolnością (CrCl<30 ml/min: OR=1,51 [95%CI: 0,67; 3,39], p=ns);

- o analiza subpopulacji w publikacji Facon 2018 (mediana okresu obserwacji 67 miesięcy) wykazała lepsze wyniki dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie u chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) niż u chorych z mutacjami (bez mutacji: OR=1,75 [95%CI: 1,10; 2,77], p=0,02; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,02; NNT<sub>67mies.</sub>=10 [95%CI: 6, 53]; z mutacjami: OR=1,55 [95%CI: 0,61; 3,95], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,10; 0,27], p=ns; NNT<sub>67mies.</sub>=na);

- **w analizie bezpieczeństwa:**

- o analiza w podgrupach po 45,5 miesiąca obserwacji (publikacja Dimopoulos 2016 - ocena wpływu niewydolności nerek na wyniki w badaniu FIRST) wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa pomiędzy grupami chorych z poszczególnymi poziomami niewydolności nerek. Wyjątek stanowiły anemia oraz wysypka, których częstości wzrastały wraz ze stopniem niewydolności nerek (anemia: CrCl≥80 ml/min: 15% vs 15%; CrCl 50-80 ml/min: 18% vs 15%; CrCl 30-50 ml/min: 22% vs 23%; CrCl<30 ml/min: 27% vs 35%; wysypka: CrCl≥80 ml/min: 4% vs 4%; CrCl 50-80 ml/min: 5% vs 4%; CrCl 30-50 ml/min: 7% vs 9%; CrCl<30 ml/min: 20% vs 6%).

---

## 12 Wnioski

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek), a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu MPT (badanie FIRST).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem VMP możliwe było poprzez badania MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA). Pomimo naturalnych ograniczeń porównania pośredniego takie podejście stanowi jedyną możliwość porównania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze schematem VMP. Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP.

Wyniki porównania bezpośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze schematem MPT wskazują na przewagę lenalidomidu w kontekście zdefiniowanych parametrów klinicznej oceny skuteczności u dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w tym w szczególności w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa obu schematów leczenia pod względem raportowania zdarzeń niepożądanych łącznie i ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na przewagę lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem nad schematem VMP w zakresie zarówno przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji choroby, przy czym powinny być interpretowane ostrożnie ze względu na typ porównania.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze schematami MPT i VMP może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania. Z uwagi na porównywalne wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania VTD vs

VMP, pośrednio można wnioskować także o większej skuteczności lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem niż schematu VTD.

Obserwowano mniejszą korzyść ze stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak obecność mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) lub ciężka niewydolność nerek. Ograniczenie populacji wnioskowanej do chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek wydaje się zatem stanowić ograniczenie do populacji chorych, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia.

Wprowadzenie finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym w odniesieniu do zwiększania długości życia we wskazanej populacji chorych i zalecanej w wytycznych zarówno polskich (wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku<sup>54</sup>), jak i zagranicznych (wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 roku,<sup>7</sup> wytyczne *European Society for Medical Oncology* z 2017 roku,<sup>55</sup> wytyczne europejskie z 2014 roku,<sup>56</sup> wytyczne *Medical Scientific Advisory Group* z 2017 roku,<sup>57</sup> wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2018 roku,<sup>58</sup> wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 roku,<sup>59</sup> wytyczne *International Myeloma Working Group* z 2014 roku<sup>60</sup>).

## 13 Aneks

### 13.1 Strategia wyszukiwania badań – efektywność praktyczna

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych). Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 12 marca 2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (D.M., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: poniższe tabele, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Elsevier*) i *The Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Pomimo poszukiwania badań dotyczących stosowania leków w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, strategię opracowano bez uwzględnienia filtrów ograniczających wyszukiwanie do konkretnej jednostki chorobowej, co minimalizuje błąd selekcji.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.

**Tab. 119. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.03.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"Multiple Myeloma"[Mesh]	40 433
#2	"Multiple Myeloma"[tw]	50 425
#3	#1 OR #2	50 947
#4	„first line” OR „I line” OR untreated OR ineligible OR naive OR „newly diagnosed” OR „not previously treated” OR „not eligible”	370 426
#5	#3 AND #4	3 960
#6	lenalidomide [NM]	2 532
#7	lenalidomide [TW]	4 466
#8	revlimid [TW]	128
#9	revimid [TW]	9
#10	IMiD3 cpd [TW]	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	CC 5013 [TW]	56
#12	CC5013 [TW]	10
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	4 488
#14	#5 AND #13	642
#15	real world [tw]	38 250
#16	practic* [tw]	1 386 754
#17	effectiveness [tw]	441 301
#18	retrospective [tw]	963 544
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	2 659 681
#20	#14 AND #19	122
#21	animals [MH] NOT humans [MH]	4 677 385
#22	#20 NOT #21	122

**Tab. 120. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 12.03.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma'	86 535
#2	'first line' OR 'I line' OR untreated OR ineligible OR naive OR 'newly diagnosed' OR 'not previously treated' OR 'not eligible'	576 823
#3	#1 AND #2	10 087
#4	'lenalidomide'/exp	18 490
#5	lenalidomide	19 245
#6	revlimid	1 452
#7	revimid	79
#8	'IMiD3 cpd'	0
#9	'CC 5013'	437
#10	CC5013	19
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	19 265
#12	#3 AND #11	2 872
#13	'retrospective study'/de	889 259
#14	real AND world	92 932
#15	practical	295 429
#16	effectiveness	823 305
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	2 010 748

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#18	#12 AND #17	586
#19	#18 AND [animals]/lim	22
#20	#18 NOT #19	564
<b>#21</b>	<b>#20 AND [embase]/lim</b>	<b>561</b>

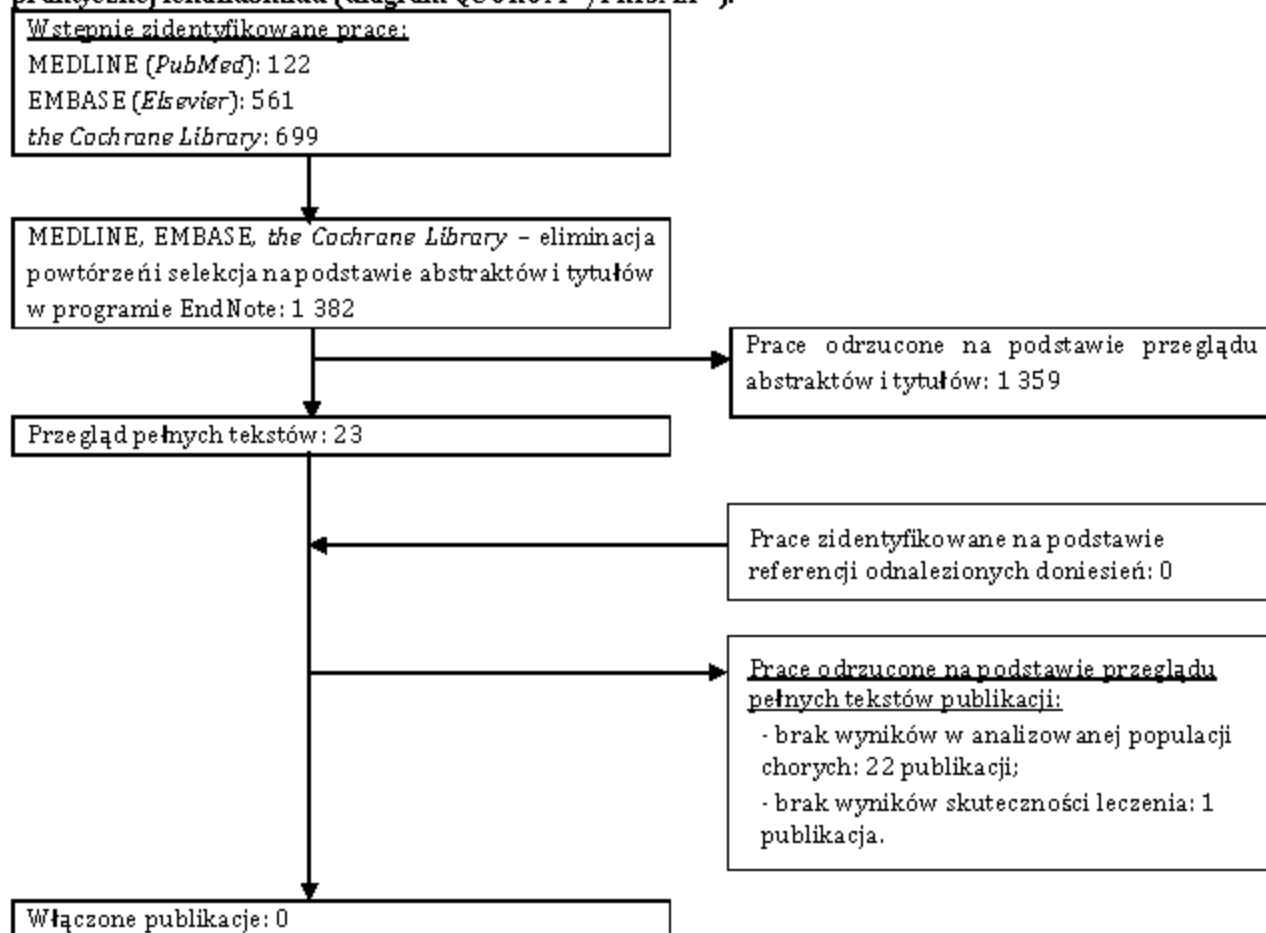
**Tab. 121. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 12.02.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 536
#2	Multiple Myeloma	4 895
#3	#1 OR #2	4 895
#4	'first line' OR '1 line' OR untreated OR ineligible OR naive OR 'newly diagnosed' OR 'not previously treated' OR 'not eligible'	106 750
#5	#3 AND #4	1 891
#6	MeSH descriptor: [lenalidomide] explode all trees	364
#7	lenalidomide	1 858
#8	revlimid	202
#9	revimid	1
#10	'IMiD3 cpd'	0
#11	'CC 5013'	73
#12	CC5013	1
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 876
<b>#14</b>	<b>#5 AND #13</b>	<b>699</b>
#15	#14 in Cochrane Reviews	8
#16	#14 in Trials	691



## 13.2 Wyniki wyszukiwania badań - efektywność praktyczna

Ryc. 104. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu (diagram QUOROM<sup>14</sup>/PRISMA<sup>15</sup>).



### 13.3 Strategia wyszukiwania badań – porównanie pośrednie

Tab. 122. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.03.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"Multiple Myeloma"[Mesh]	40 433
#2	"Multiple Myeloma"[tw]	50 425
#3	#1 OR #2	50 947
#4	„first line” OR „I line” OR untreated OR ineligible OR naive OR „newly diagnosed” OR „not previously treated” OR „not eligible”	370 426
#5	#3 AND #4	3 960
#6	thalidomide [NM]	8 793
#7	thalidomide [TW]	11 321
#8	Thalidomid [TW]	23
#9	Sedoval [TW]	0
#10	MPT [TW]	2 911
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	14 175
#12	bortezomib [NM]	5 492
#13	bortezomib [TW]	8 725
#14	Velcade [TW]	519
#15	VMP [TW]	279
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	8 985
#17	#11 OR #16	21 394
#18	melphalan [nm]	7 548
#19	melphalan [tw]	10 710
#20	#18 OR #19	10 710
#21	#17 AND #20	1 098
#22	#6 OR #7 OR #8 OR #9	11 332
#23	#12 OR #13 OR #14	8 780
#24	dexamethasone [nm]	50 826
#25	dexamethasone [TW]	70 694
#26	#24 OR #25	70 694
#27	#22 AND #23 AND #26	809
#28	VTD [TW]	254
#29	#27 OR #28	1 004

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#30	#21 OR #29	1 842
#31	#5 AND #30	533
#32	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 282 085
#33	#22 AND #23	210
#34	animals [MH] NOT humans [MH]	4 677 385
#35	#24 NOT #25	210

**Tab. 123. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 12.03.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma'	86 535
#2	'first line' OR 'I line' OR untreated OR ineligible OR naive OR 'newly diagnosed' OR 'not previously treated' OR 'not eligible'	576 823
#3	#1 AND #2	10 087
#4	Thalidomide/exp	27 886
#5	thalidomide	29 450
#6	Thalidomid	314
#7	Sedoval	0
#8	MPT	4 353
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	33 573
#10	Bortezomib/exp	29 673
#11	bortezomib	30 689
#12	Velcade	3 496
#13	VMP	767
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	31 063
#15	#9 OR #14	57 020
#16	Melphalan/exp	37 355
#17	melphalan	38 550
#18	#16 OR #17	38 550
#19	#15 AND #18	7 637
#20	#4 OR #5 OR #6 OR #7	29 463
#21	#10 OR #11 OR #12	30 726

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#22	Dexamethasone/exp	150 236
#23	dexamethasone	164 862
#24	#17 OR #18	164 862
#25	#20 AND #21 AND #24	4 865
#26	VTD	748
#27	#25 OR #26	5 269
#28	#19 OR #27	10 095
#29	#3 AND #28	2 409
#30	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 818 665
#31	#29 AND #30	897
#32	#31 AND [animals]/lim	50
#33	#31 NOT #32	847
#34	#33 AND [embase]/lim	833

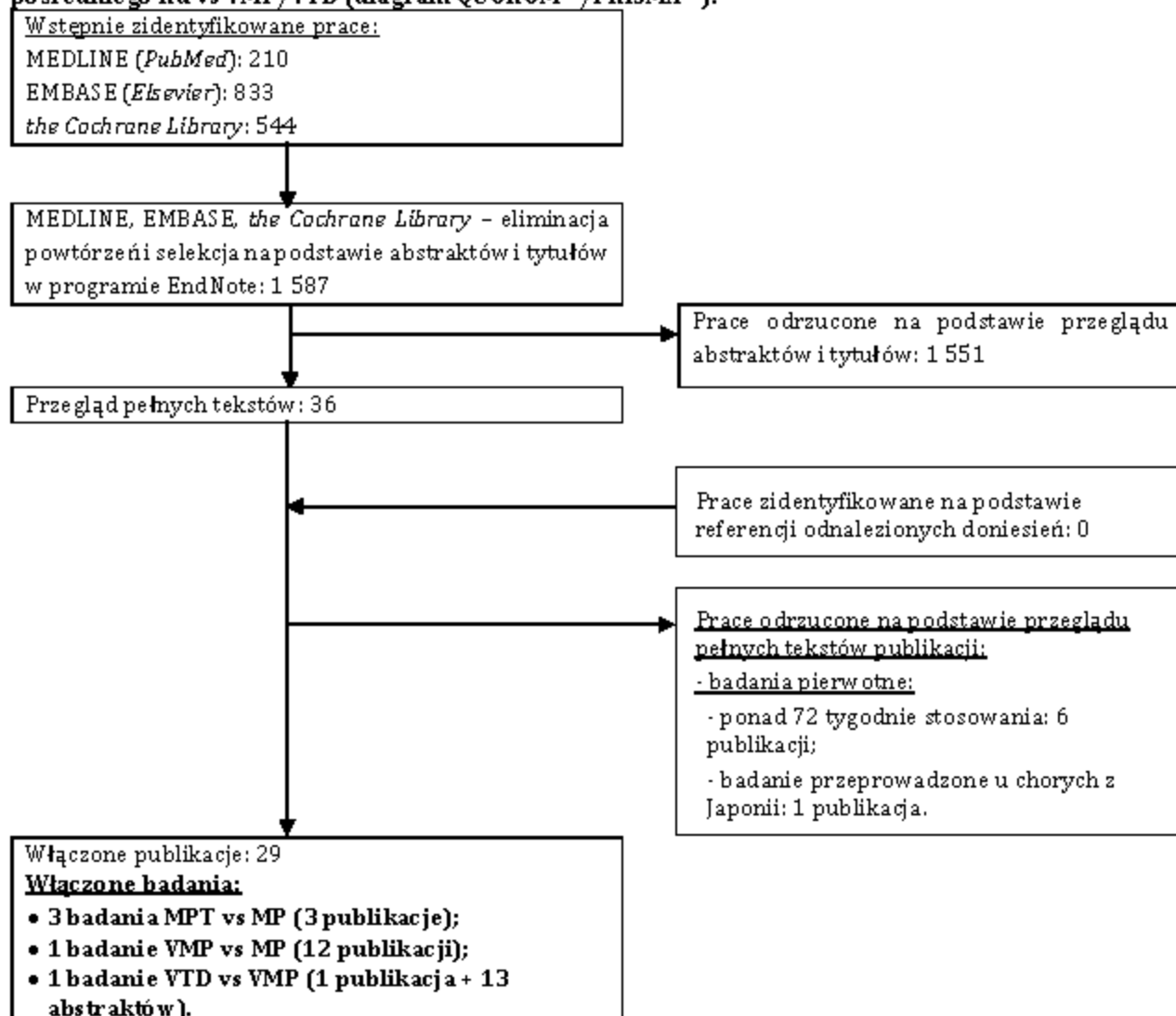
**Tab. 124. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla lenali domidu w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 12.03.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 536
#2	Multiple Myeloma	4 895
#3	#1 OR #2	4 895
#4	'first line' OR '1 line' OR untreated OR ineligible OR naive OR 'newly diagnosed' OR 'not previously treated' OR 'not eligible'	106 750
#5	#3 AND #4	1 891
#6	MeSH descriptor: [Thalidomide] explode all trees	847
#7	thalidomide	1 840
#8	Thalidomid	36
#9	Sedoval	1
#10	MPT	309
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2 067
#12	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	420
#13	bortezomib	1 866
#14	Velcade	273
#15	VMP	159

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	1 916
#17	#11 OR #16	3 501
#18	MeSH descriptor: [Melphalan] explode all trees	692
#19	melphalan	2 042
#20	#18 OR #19	2 057
#21	#17 AND #20	608
#22	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1 841
#23	#12 OR #13 OR #14	1 887
#24	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	4 395
#25	dexamethasone	11 522
#26	#24 OR #25	11 541
#27	#22 AND #23 AND #26	355
#28	VTD	121
#29	#27 OR #28	387
#30	#21 OR #29	866
<b>#31</b>	<b>#5 AND #21</b>	<b>544</b>
#32	#22 in Cochrane Reviews	5
#34	#22 in Trials	538
#35	#22 in Clinical Answers	1

## 13.4 Wyniki wyszukiwania badań – porównanie pośrednie

Ryc. 105. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych do porównania pośredniego Rd vs VMP/VTD (diagram QUOROM<sup>14</sup>/PRISMA<sup>15</sup>).



## 13.5 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 125. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

## 13.6 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 – 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.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - 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.
- 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.



## 13.7 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 4. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań w tórnym
<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"><li>• populacje,</li><li>• interwencje,</li><li>• komparator,</li><li>• efekty zdrowotne,</li><li>• 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).</li></ul>
<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 w wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zapytania,</li><li>• strategię wyszukiwania,</li><li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li><li>• ocena ryzyka błędu.</li></ul> <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"><li>• plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li><li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li><li>• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</li></ul>
<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"><li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li><li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,</li></ul>

**Ocena jakości badań w tórnym**

- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- 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

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- 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.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- 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.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań.

### Ocena jakości badań w tórnych

które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać w wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji, oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

**Ocena jakości badań w tórnym**

- czynników zakłócających, oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- 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
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

### Ocena jakości badań w tórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- 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.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- 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.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł w szelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

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?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym w szelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

### Ocena jakości badań w tórných

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

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.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- 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)

Ocena ogólna przeglądu:

- 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.

\* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 05.04.2019 r.]

### 13.8 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazolem w porównaniu ze schematem VMP korzystano z metody Buchera, wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru OR):

1. oszacowanie ilorazu szans (OR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ilorazu szans;
3. oszacowanie wyników OR przy użyciu funkcji eksponentialnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:  
$$\sqrt{\left(\frac{1}{n_{\text{INTERWENCJA}}} - \frac{1}{N_{\text{INTERWENCJA}}}\right) + \left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR}_1}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR}_1}}\right)}$$
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:  
$$\sqrt{\left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR}_2}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR}_2}}\right) + \left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR}_1}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR}_1}}\right)}$$
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości  $1,96 \cdot SE^6$  od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

---

<sup>6</sup> SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

### 13.9 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania bezpośrednie		
1	FIRST	<p>Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Geraldès C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Feraud JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. <i>N Engl J Med</i>. 2014 Sep 4;371(10):906-17.</p> <p>Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Dührsen U, Lu J, Song K, Rodon P, Pégourié B, Garderet L, Hunter H, Azais I, Eek R, Gisslinger H, Macro M, Dakhil S, Goncalves C, LeBlanc R, Romeril K, Royer B, Doyen C, Leleu X, Offner F, Leupin N, Houck V, Chen G, Ervin-Haynes A, Dimopoulos MA, Facon T. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. <i>J Clin Oncol</i>. 2016 Jun 20. pii: JCO667295. [Epub ahead of print]</p> <p>Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis NJ, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh JD, Geraldès C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, De La Rubia J, White D, Binder D, Lu J, Anderson KC, Moreau P, Attal M, Perrot A, Arnulf B, Qiu L, Roussel M, Boyle E, Manier S, Mohty M, Avet-Loiseau H, Leleu X, Ervin-Haynes A, Chen G, Houck V, Benboubker L, Hulin C. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. <i>Blood</i>. 2018 Jan 18;131(3):301-310.</p> <p>Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, Arnulf B, Canepa L, Fragasso A, Leyvraz S, Langer C, Ezaydi Y, Vogl DT, Giraldo-Castellano P, Yoon SS, Zarnitsky C, Escoffre-Barbe M, Lemieux B, Song K, Bahlis NJ, Guo S, Monzini MS, Ervin-Haynes A, Houck V, Facon T. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. <i>Haematologica</i>. 2015 Jun;100(6):826-33.</p> <p>Dimopoulos MA, Cheung MC, Roussel M, Liu T, Gamberi B, Kolb B, Derigs HG, Eom H, Belhadj K, Lenain P, Van der Jagt R, Rigau deau S, Dib M, Hall R, Jardel H, Jaccard A, Tosikyan A, Karlin L, Ben-singer W, Schots R, Leupin N, Chen G, Marek J, Ervin-Haynes A, Facon T. Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. <i>Haematologica</i>. 2016 Mar;101(3):363-70.</p> <p>Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, Shen ZX, Desjardins P, Stoppa AM, Decaux O, de Revel T, Granell M, Marit G, Nahi H, Demuyneck H, Huang SY, Basu S, Guthrie TH, Ervin-Haynes A, Marek J, Chen G, Facon T. Benefit of</p>



Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. <i>Leukemia</i>. 2017 Apr 28. doi: 10.1038/leu.2017.111. [Epub ahead of print]</p> <p>Lu J, Lee JH, Huang SY, Qiu L, Lee JJ, Liu T, Yoon SS, Kim K, Shen ZX, Eom HS, Chen WM, Min CK, Kim HJ, Lee JO, Kwak JY, Yiu W, Chen G, Ervin-Haynes A, Hulin C, Facon T. Continuous treatment with lenalidomide and low-dose dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma in Asia: subanalysis of the FIRST trial. <i>Br J Haematol</i>. 2017 Mar;176(5):743-749.</p> <p>Belch A, Bahlis N.J., White D., Cheung M., Chen C., Shustik C., Song K., Tosikyan A., Dispenzieri A., Anderson K.C., Kotey S., Brown D., Robinson S., Srinivasan S., Facon T. Phase 3 FIRST Trial in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Subgroup Analysis of Patients From Canada and the United States. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 2019 19:10 Supplement (e225-).</p> <p>Belch A, Bahlis N., White D., Cheung M., Chen C., Shustik C., Song K., Tosikyan A., Dispenzieri A., Anderson K., Kotey S., Brown D., Robinson S., Srinivasan S., Facon T. Subgroup analysis of patients from Canada and the United States in the phase 3 first trial in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma. <i>HemaSphere</i> 2019 3 Supplement 1 (962-).</p> <p>Facon T., Kotey S., Tinel A., Srinivasan S., Sturmiolo M. Impact of Early vs Late Relapse in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Ineligible for Transplant: A Phase 3 FIRST Trial Subanalysis. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 2019 19:10 Supplement (e228-).</p> <p>Manier S., Dimopoulos M.A., Hulin C., Leleu X., Delforge M., Weisel K.C., Jiang R., Srinivasan S., Costa B., Robinson S., Facon T. Characterization of relapse and second-line therapy in lenalidomide-refractory, transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: A subanalysis of the phase 3 first trial. <i>Blood</i> 2019 134 Supplement 1.</p>
Badania dla komparatorów i włączone do porównania pośredniego		
1	IFM 99-06	<p>Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillerme G, Chateix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. <i>Lancet</i>. 2007 Oct 6;370(9594):1209-18.</p>
2	IFM 01-01	<p>Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillerme G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azaïs I, Decaux O, Garderet L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. <i>J Clin</i></p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3664-70.
3	Sacchi 2011	<p>Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, Morabito F, Fragasso A, Di Renzo N, Balleari E, Neri S, Quarta G, Ferrara R, Vigliotti ML, Polimeno G, Musto P, Consoli U, Zoboli A, Buda G, Pastorini A, Masini L. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. <i>Leuk Lymphoma</i>. 2011 Oct;52(10):1942-8.</p>
4	VISTA	<p>San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i>. 2008 Aug 28;359(9):906-17.</p> <p>Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. <i>J Clin Oncol</i>. 2010 May 1;28(13):2259-66.</p> <p>San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Delforge M, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. <i>J Clin Oncol</i>. 2013 Feb 1;31(4):448-55.</p> <p>Delforge M, Dhawan R, Robinson D Jr, Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG, San Miguel JF. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. <i>Eur J Haematol</i>. 2012 Jul;89(1):16-27.</p> <p>Delforge M, Terpos E, Richardson PG, Shpilberg O, Khuageva NK, Schlag R, Dimopoulos MA, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Samoilova OS, Mateos MV, Magen-Nativ H, Goldschmidt H, Esseltine DL, Ricci DS, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. <i>Eur J Haematol</i>. 2011 May;86(5):372-84.</p> <p>Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kastritis E, Kropff M, Petrucci MT, Delforge M, Alexeeva J, Schots R, Masszi T, Mateos MV, Deraedt W, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Dec 20;27(36):6086-93.</p> <p>Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Palumbo A, Wu KL, Esseltine DL, Liu K, Deraedt W, Cakana A, Van De Velde H, San Miguel JF. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. <i>Eur J Haematol.</i> 2011 Jan;86(1):23-31.</p> <p>Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, Schlag R, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Kentos A, Cavo M, Golenkov A, Komarnicki M, Mateos MV, Esseltine DL, Cakana A, Liu K, Deraedt W, van de Velde H, San Miguel JF. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. <i>Blood.</i> 2010 Nov 11;116(19):3743-50.</p> <p>Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA, Palumbo A, Anderson KC, Shi H, Elliott J, Dow E, van de Velde H, Niculescu L, San Miguel JF. Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. <i>Am J Hematol.</i> 2015 Apr;90(4):314-9.</p> <p>Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Teruel AI4, Bengoechea E, Palomera L, de Arriba F, Esseltine DL, Cakana A, Pei L, van de Velde H, Miguel JS. Outcomes with two different schedules of bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) for previously untreated multiple myeloma: matched pair analysis using long-term follow-up data from the phase 3 VISTA and PETHEMA/GEM05 trials. <i>Ann Hematol.</i> 2016 Dec;95(12):2033-2041.</p> <p>Richardson P, Schlag R, Khuageva N, Dimopoulos M, Shpilberg O, Kropff M, Vekemans MC, Petrucci MT, Rossiev V, Hou J, Robak T, Mateos MV, Anderson K, Esseltine DL, Cakana A, Liu K, Deraedt W, van de Velde H, San Miguel JF. Characterization of haematological parameters with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed myeloma, with evaluation of long-term outcomes and risk of thromboembolic events with use of erythropoiesis-stimulating agents: analysis of the VISTA trial. <i>Br J Haematol.</i> 2011 Apr;153(2):212-21.</p> <p>Spicka I, Mateos MV, Redman K, Dimopoulos MA, Richardson PG. An overview of the VISTA trial: newly diagnosed, untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation. <i>Immunotherapy.</i> 2011 Sep;3(9):1033-40.</p>
5	UPFRONT	<p>Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, Essell J, Gaffar Y, Warr T, Neuwirth R, Zhu Y, Elliott J, Esseltine DL, Niculescu L, Reeves J.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. <i>J Clin Oncol</i>. 2015 Nov 20;33(33):3921-9.</p> <p>Niesvizky, R., I. Flinn, et al. (2013). "Efficacy and safety of three bortezomib-based induction and maintenance regimens in previously untreated, transplant-ineligible Multiple Myeloma (MM) Patients (Pts): Final results from the randomized, phase 3b, US community-based UPFRONT study (NCT00507416)." <i>Blood</i> <b>122</b>(21).</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2011). "Efficacy and safety of three bortezomib-based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: Results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT study." <i>Blood</i> <b>118</b>(21).</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2011) Patient-reported quality of life (QoL) in elderly, newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients receiving bortezomib-based combinations: results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT Study. <i>Blood</i></p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2011). "Impact of baseline characteristics on efficacy and safety after bortezomib-based induction and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients ineligible for transplant in the phase IIIb UPFRONT study." <i>Journal of Clinical Oncology</i> <b>29</b>(15).</p> <p>Niesvizky, R., I. Flinn, et al. (2011). "Efficacy and safety of three bortezomib-based induction regimens followed by weekly bortezomib maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients (PTS) ineligible for transplant: Results of the phase 3B upfront study." <i>Haematologica</i> <b>96</b>((Niesvizky R.) Center of Excellence for Lymphoma and Myeloma, Weill Medical College of Cornell University, New York Presbyterian Hospital, New York, United States): 598.</p> <p>Niesvizky, R., I. Flinn, et al. (2011) Patient-reported quality of life (QOL) in previously untreated, elderly multiple myeloma (MM) patients treated with bortezomib-based regimens: results from the phase 3B upfront study. <i>Haematologica</i>. 123-124</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2011). "Patient-reported quality of life (QoL) in elderly, newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients receiving bortezomib-based combinations: Results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT Study." <i>Blood</i> <b>118</b>(21).</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2010) Patient-reported quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with bortezomib-based regimens: results from the phase 3B upfront study. <i>Blood</i>.</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2010). "Phase 3b UPFRONT study: Safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients." <i>Blood</i> <b>116</b>(21).</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2010). "Patient-reported quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with bortezomib-based regimens: Results from the phase 3B upfront study." <i>Blood</i> <b>116</b>(21).</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2010) Phase 3b UPFRONT study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>patients. Blood</p> <p>Niesvizky, R., J. Reeves, et al. (2010). "Phase 3B upfront study: Interim results from a communitybased prospective randomized trial evaluating three bortezomib-based regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients." <i>Haematologica</i> <b>95</b>((Niesvizky R.) Weill Medical College of Cornell University, New York Presbyterian Hospital, New York, United States): 144.</p> <p>Niesvizky, R., J. Reeves, et al. (2009). "Phase 3b UPFRONT study: Interim results from a community practice-based prospective randomized trial evaluating three bortezomib-based regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients." <i>Blood</i> <b>114</b>(22).</p>
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	AWMSG 2016	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Lenalidomide (Revlimid®) 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg. Reference number: 2614. June 2016.
2	pCODR 2015	pCODR Final Clinical Guidance Report - Lenalidomide (Revlimid) for Multiple Myeloma, 2015.
3	Weisel 2016	Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, Travers K, Druyts E, Toor K, Abildgaard N, Lu J, Van Droogenbroeck J, Geraldès C, Petrini M, Voillat L, Voog E, Facon T. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2017 Jan;58(1):153-161.
4	Blomme stein 2019	Blomme stein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. <i>Haematologica</i> . 2019 May;104(5):1026-1035.
5	Cao 2019	Cao Y, Wan N, Liang Z, Xie J, Wang S, Lin T, Zhang T, Jiang J. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2019 Aug;19(8):e478-e488.
6	Liu 2017	Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, Liu S. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Onco Targets Ther</i> . 2016 Dec 22;10:121-128.
7	NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Lenalidomide for previously untreated multiple myeloma [ID474]. Committee Papers. 2019.
8	Gil-Sierra 2020	Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ. Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. <i>Eur J Haematol</i> . 2020 Mar 7. doi: 10.1111/ejh.13407. [Epub ahead of print]

Nr	Oznaczenie	Publikacja
9	Piechotta 2019	Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, Ocheni S, Theurich S, Kuhr K, Scheckel B, Adams A, Skoetz N. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2019 Nov 25;2019(11). doi: 10.1002/14651858.CD013487.
10	Ramasamy 2019	Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, Weisel K. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2019 Nov 11:1-12.
11	Sekine 2019	Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan CDF, Sosnoski M, Morais VD, Falcetta FS, Ribeiro MR, Salazar AP, Ribeiro RA. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2019 Nov;143:102-116.

## 13.10 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Opracowania pierwotne		
1	Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tughular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, Sucak G, Kaygusuz I, Karakus S, Kaya E, Ali R, Gulbas Z, Ozet G, Goker H, Undar L. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. <i>Eur J Haematol.</i> 2011 Jan;86(1):16-22.	Dawkowanie niezgodne z ChPL (>12 6-tygodniowych cykli)
2	Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, De Stefano V, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M; Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2006 Mar 11;367(9513):825-31.	Dawkowanie niezgodne z ChPL (>12 6-tygodniowych cykli)
3	Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, Montanaro M, Ria R, Capaldi A, Zambello R, Benevolo G, Derudas D, Dore F, Cavallo F, Gay F, Falco P, Ciccone G, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. <i>Blood.</i> 2008 Oct 15;112(8):3107-14.	Dawkowanie niezgodne z ChPL (>12 6-tygodniowych cykli)
4	Verelst SG, Termorshuizen F, Uyl-de Groot CA, Schaafsma MR, Ammerlaan AH, Wittebol S, Sinnige HA, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst HM, Sonneveld P, Wijermans PW; Dutch-Belgium Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). Effect of thalidomide with melphalan and prednisone on health-related quality of life (HRQoL) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis in a randomized trial. <i>Ann Hematol.</i> 2011 Dec;90(12):1427-39.	Dawkowanie niezgodne z ChPL (>12 6-tygodniowych cykli)
5	Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Dahl IM, Forsberg K, Gulbrandsen N, Haukås E, Hjertner O, Hjorth M, Karlsson T, Knudsen LM, Nielsen JL, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Rolke J, Strandberg M, Sørbø JH, Wisløff F, Juliusson G, Turesson I; Nordic Myeloma Study Group. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. <i>Blood.</i> 2010 Sep 2;116(9):1405-12.	Dawkowanie niezgodne z ChPL (>12 6-tygodniowych cykli)
6	Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R.	Dawkowanie niezgodne z ChPL (>12 6-

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Lokhorst H, Sonneveld P; Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. <i>J Clin Oncol</i> . 2010 Jul 1;28(19):3160-6	tygodniowych cykli)
7	Suzuki K, Doki N, Meguro K, Sunami K, Kosugi H, Sasaki O, Takagi T, Murakami H, Shimizu K. Report of phase I and II trials of melphalan, prednisolone, and thalidomide triplet combination therapy versus melphalan and prednisolone doublet combination therapy in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplantation. <i>Int J Hematol</i> . 2019 Jul 19. doi: 10.1007/s12185-019-02700-3. [Epub ahead of print]	Badanie przeprowadzone u chorych z Japonii
Opracowania wtórne		
1	Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. <i>J Thromb Haemost</i> . 2011 Apr;9(4):653-63.	Brak wyników w analizowanej populacji
2	Chakraborty R, Bin Riaz I, Malik SU, Marneni N, Mejia Garcia A, Anwer F, Khorana AA, Rajkumar SV, Kumar S, Murad MH, Wang Z, Khan SU, Majhail NS. Venous thromboembolism risk with contemporary lenalidomide-based regimens despite thromboprophylaxis in multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. <i>Cancer</i> . 2020 Jan 8. doi: 10.1002/cncr.32682. [Epub ahead of print]	Brak wyników w analizowanej populacji dla analizowanego porównania
3	Chen M, Zhao Y, Xu C, Wang X, Zhang X, Mao B. Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. <i>Ann Hematol</i> . 2018 Jun;97(6):925-944.	Brak wyników w analizowanej populacji dla analizowanego porównania
4	Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M. Lenalidomide in multiple myeloma - a practice guideline. <i>Curr Oncol</i> . 2013 Apr;20(2):e136-49.	Brak wyników w analizowanej populacji dla analizowanego porównania
5	Horizon Scanning in Oncology Lenalidomide (Revlimid®) for the first-line therapy of transplantineligible patients with multiple myeloma. Ludwig Boltzmann Institut, Vienna, September 2012.	Brak wyników w analizowanej populacji dla analizowanej interwencji
6	Leahy J, Walsh C. Assessing the impact of a matching-adjusted indirect comparison in a Bayesian network meta-analysis. <i>Res Synth Methods</i> . 2019 Dec;10(4):546-568.	Brak wyników w analizowanej populacji
7	Montefusco V, Gay F, Spada S, De Paoli L, Di Raimondo F, Ribolla R,	Brak wyników



Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Musolino C, Patriarca F, Musto P, Galieni P, Ballanti S, Nozzoli C, Cascavilla N, Ben-Yehuda D, Nagler A, Hajek R, Offidani M, Liberati AM, Sonneveld P, Cavo M, Corradini P, Boccadoro M. Outcome of paraosseous extra-metullary disease in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with new drugs. <i>Haematologica</i> . 2020 Jan;105(1):193-200.	w analizowanej populacji
8	Nardone B, Wu S, Garden BC, West DP, Reich LM, Lacouture ME. Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2013 Aug;13(4):424-9.	Brak wyników w analizowanej populacji dla analizowanej interwencji
9	National Horizon Scanning Centre. Lenalidomide (Revlimid) for newly diagnosed multiple myeloma. August 2010	Brak wyników w analizowanej populacji
10	Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, Larocca A, van der Holt B, Musto P, Offidani M, Petrucci MT, Evangelista A, Zweegman S, Nooka AK, Spencer A, Dimopoulos MA, Hajek R, Cavo M, Richardson P, Lonial S, Ciccone G, Boccadoro M, Anderson K, Barlogie B, Sonneveld P, McCarthy PL. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. <i>Lancet Oncol</i> . 2014 Mar;15(3):333-42.	Brak cech przeglądu systematycznego
11	Qiao SK, Guo XN, Ren JH, Ren HY. Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Chin Med J (Engl)</i> . 2015 May 5;128(9):1215-22.	Brak wyników w analizowanej populacji dla analizowanego porównania
12	Yang B, Yu RL, Chi XH, Lu XC. Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>PLoS One</i> . 2013 May 14;8(5):e64354.	Brak wyników w analizowanej populacji dla analizowanego porównania
13	Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. <i>Oncotarget</i> . 2017 Mar 15. doi: 10.18632/oncotarget.16235. [Epub ahead of print]	Brak wyników w analizowanej populacji
14	Zou Y, Sheng Z, Niu S, Wang H, Yu J, Xu J. Lenalidomide versus thalidomide based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2013 Oct;54(10):2219-25.	Brak wyników w analizowanej populacji dla analizowanego porównania
15	Zou Y, Lin M, Sheng Z, Niu S. Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2014 Sep;55(9):2024-31.	Brak wyników w analizowanej populacji dla analizowanego

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
		porównania
Efektywność praktyczna		
1	Blimark CH, Turesson I, Genell A, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Forsberg K, Juliusson G, Linder O, Mellqvist UH, Nahi H, Kristinsson SY; Swedish Myeloma Registry. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. <i>Haematologica</i> . 2018 Mar;103(3):506-513.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
2	Chari A, Parikh K, Ni Q, Abouzaid S. Treatment Patterns and Clinical and Economic Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide- and/or Bortezomib-containing Regimens Without Stem Cell Transplant in a Real-world Setting. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2019 Oct;19(10):645-655.	Brak wyników skuteczności leczenia
3	de Moraes Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, Miguel CE, Vela-Ojeda J, Remaggi G, Duarte FB, Cao C, Cugliari MS, Santos T, Machnicki G, Fernandez M, Grings M, Ammann EM, Lin JH, Chen YW, Wong YN, Barreyro P. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. <i>Br J Haematol</i> . 2020 Feb;188(3):383-393.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
4	Djebbari F, Sharpley FA, McLain-Smith S, Vallance G, Eyre TA, Kothari J, Moore S, Ramasamy K. Treatment-free interval as an additional measure of efficacy in a large UK dataset of transplant ineligible myeloma patients. <i>PLoS One</i> . 2020 Feb 21;15(2):e0229469.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
5	Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, Buadi F, Gertz MA, Kumar S, Dispenzieri A, Mikhael JR, Bergsagel PL, Dingli D, Reeder CB, Lust JA, Russell SJ, Roy V, Zeldenrust SR, Witzig TE, Fonseca R, Kyle RA, Greipp PR, Stewart AK, Rajkumar SV. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. <i>Blood</i> . 2010 Feb 18;115(7):1343-50.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
6	Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2018 Jun;18(6):e219-e240.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
7	Ho PJ, Moore EM, McQuilten ZK, Wellard C, Bergin K, Augustson B, Blacklock H, Harrison SJ, Horvath N, King T, Mollee P, Quach H, Reid C, Rosengarten B, Walker P, Wood EM, Spencer A. Renal Impairment at	Brak wyników w analizowanej populacji

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Diagnosis in Myeloma: Patient Characteristics, Treatment, and Impact on Outcomes. Results From the Australia and New Zealand Myeloma and Related Diseases Registry. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019 Aug;19(8):e415-e424.	chorych
8	Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencourt R, Peters L, Colleoni G, Oliveira LC, Crusó E, Coelho ÉO, Pasquini R, Magalhães SM, Nunes R, Neto JV, Faria RM, Souza M, Hamerschlag N, Flantl D, Navarro JR, Conte G, Gomez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles G, Durie BG; International Myeloma Working Group Latin America. Observational study of multiple myeloma in Latin America. Ann Hematol. 2017 Jan;96(1):65-72.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
9	João C, Bergantim R, Neves M, Chacim S, Afonso C, Barradas J, Bernardo M, Coelho H, Esteves G, Fraga C, Gerales C, Gonçalves C, Jorge A, Macedo A, Mendonça T, Moreira A, Roque A, Sarmento AB, Trigo F, Vitória H, Esteves S, Lúcio P. Multiple myeloma in elderly patients-a Portuguese multicentric real-life study. Ann Hematol. 2019 Jul;98(7):1689-1701.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
10	Kapoor P, Kumar S, Fonseca R, Lacy MQ, Witzig TE, Hayman SR, Dispenzieri A, Buadi F, Bergsagel PL, Gertz MA, Dalton RJ, Mikhael JR, Dingli D, Reeder CB, Lust JA, Russell SJ, Roy V, Zeldenrust SR, Stewart AK, Kyle RA, Greipp PR, Rajkumar SV. Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone. Blood. 2009 Jul 16;114(3):518-21.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
11	Knauf W, Abenhardt W, Aldaoud A, Nusch A, Grugel R, Münz M, Hartmann H, Marschner N; TLN Study Group. Treatment of Non-transplant patients with multiple myeloma: routine treatment by office-based haematologists in Germany-- data from the prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms (TLN). Oncol Res Treat. 2014;37(11):635-6, 638-44.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
12	Kourelis TV, Kumar SK, Srivastava G, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, Zeldenrust SR, Leung N, Kyle RA, Russell SJ, Dingli D, Lust JA, Lin Y, Kapoor P, Go R, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Long-term disease control in patients with newly diagnosed multiple myeloma after suspension of lenalidomide therapy. Am J Hematol. 2014 Mar;89(3):302-5.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
13	Kourelis TV, Kumar SK, Srivastava G, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Kyle RA, Dispenzieri A. Long-term response to lenalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Leukemia. 2014 Feb;28(2):455-7.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
14	Li A, Wu Q, Warnick G, Li S, Libby EN, Garcia DA, Lyman GH. The incidence of thromboembolism for lenalidomide versus thalidomide in older patients with newly diagnosed multiple myeloma. <i>Ann Hematol.</i> 2020 Jan;99(1):121-126.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
15	Ozkan MC, Tombuloglu M, Sahin F, Saydam G. Evaluation of immunomodulatory drugs in multiple myeloma: single center experience. <i>Am J Blood Res.</i> 2015 Dec 25;5(2):95-100.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
16	Sharpley FA, Djebbari F, Fourali S, Kothari J, Lynes JA, McLain-Smith S, Ramasamy K. Clinical outcomes with fixed-duration therapy (UK real-world data) compared with continuous lenalidomide and low-dose dexamethasone therapy (FIRST trial; MM-020) for transplant-ineligible patients with newly-diagnosed multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2020 Mar;61(3):732-736.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
17	Song X, Cong Z, Wilson K. Real-world treatment patterns, comorbidities, and disease-related complications in patients with multiple myeloma in the United States. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2016;32(1):95-103.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
18	Srivastava G, Rana V, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Dingli D, Zeldenrust S, Russell S, McCurdy A, Kapoor P, Kyle R, Rajkumar SV, Kumar S. Long-term outcome with lenalidomide and dexamethasone therapy for newly diagnosed multiple myeloma. <i>Leukemia.</i> 2013 Oct;27(10):2062-6.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
19	Verelst SGR, Blommestein HM, De Groot S, Gonzalez-McQuire S, DeCosta L, de Raad JB, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Long-term Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Retrospective Analysis of the Dutch Population-based HAematological Registry for Observational Studies (PHAROS). <i>Hemasphere.</i> 2018 May 4;2(4):e45.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
20	Warren JL, Harlan LC, Stevens J, Little RF, Abel GA. Multiple myeloma treatment transformed: a population-based study of changes in initial management approaches in the United States. <i>J Clin Oncol.</i> 2013 Jun 1;31(16):1984-9.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
21	Weil C, Gelerstein S, Sharman Moser S, Chodick G, Barit Ben-David N, Shalev V, Shofaniyeh I, Kamalov R, Meytes D. Real-world epidemiology, treatment patterns and survival of multiple myeloma patients in a large nationwide health plan. <i>Leuk Res.</i> 2019 Oct;85:106219.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
22	Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Raab MS, Schoen P, Cavo M. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. <i>Br J Haematol.</i> 2016 Oct;175(2):252-264.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
23	Yusuf AA, Natwick T, Werther W, Felici D, Mahue M, Bridges KR, Peng Y. A retrospective analysis to examine factors associated with mortality in Medicare beneficiaries newly diagnosed with multiple myeloma. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2016 Dec;32(12):1989-1996.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych

## 13.11 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

Tab. 126. Krytyczna ocena badania FIRST.

FIRST					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte)	246 ośrodków w 18 krajach Europy, Ameryki Północnej i regionu Azji i Pacyfiku	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (N=1623). <u>Horizont czasowy:</u> • publikacja Benboubker 2014 – mediana 37 mies., • publikacja Hulin 2016 – mediana 45,5 mies., • publikacja Facon 2018 – mediana 67 mies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rd do progresji choroby;* N=535</li> <li>Rd 72 tyg. (18 cykli);* N=541</li> <li>MPT 72 tyg. (12 cykli);** N=547</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• odpowiedź na leczenie – liczba chorych, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami <i>International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma</i>;</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas do progresji choroby;</li> <li>• czas do niepowodzenia leczenia;</li> <li>• czas do II linii terapii;</li> <li>• odsetek chorych wymagających II linii terapii;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby podczas II linii terapii;</li> <li>• leki stosowane w ramach II linii terapii;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	ADT MIT: (IA, JADAD: 3.
<b>Kryteria włączenia*</b>		<b>Kryteria wyłączenia*</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- nieleczony uprzednio objawowy i mierzalny szpiczak plazmocytowy;</li> <li>- wiek <math>\geq 65</math> lat lub <math>&lt; 65</math> lat u chorych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie szpiczaka (z wyjątkiem radioterapii i terapii bifosfoniowymi lub jednego kursu glikokortykosteroidów);</li> <li>- skala sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> <math>&gt; 2</math>;</li> <li>- niewydolność nerek wymagająca dializy;</li> <li>- bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt; 1000/\text{mm}^3</math>;</li> <li>- liczba płytek (bez transfuzji) <math>&lt; 50000/\text{mm}^3</math>;</li> <li>- poziom aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej w surowicy wyższy niż 3x górna granica normy;</li> <li>- neuropatia obwodowa stopnia <math>\geq 2</math>;</li> <li>- brak możliwości przyjmowania profilaktyki przeciwciepnej.</li> </ul>			
<b>Komentarz:</b>					
Rd – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT – melfalan, prednizon, talidomid;					
* lenalidomid w dawce 25 mg/d w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1, 8, 15, 22;					
** melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4, talidomid w dawce 200 mg/d;					
* na podstawie publikacji Benboubker 2014.					

Tab. 127. Krytyczna ocena badania IFM 99-06.

IFM 99-06					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (brak danych o zaślepieniu)	73 ośrodki we Francji, Belgii i Szwajcarii	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (N=447). <u>Horyzont czasowy:</u> • mediana 36,8 mies., • mediana 51,5 mies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPT 72 tyg. (12 cykli),# N=125</li> <li>• MP 72 tyg. (12 cykli),## N=196</li> <li>• MEL100, N=126</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS).</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie po progresji choroby;</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	AOTMIT: IIA, JADAD: 1.
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- szpiczak plazmocytowy w stadium II lub III wg Duriego i Salmona (lub stadium I dużego ryzyka);</li> <li>- wiek 65-75 lat (lub chorzy w wieku &lt;65 lat niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej);</li> <li>- szpiczak plazmocytowy uprzednio nieleczony (z wyjątkiem radioterapii w dawkach minimalnych w celu złagodzenia objawów).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- w cięższej nowotwór (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry i raka szyjki macicy);</li> <li>- amyloidoza;</li> <li>- stan sprawności WHO <math>\geq 3</math> w przypadku nieleczonego szpiczaka plazmocytoowego;</li> <li>- znaczna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy 50 mg/l lub więcej;</li> <li>- dysfunkcja serca lub wątroby;</li> <li>- neuropatia obwodowa;</li> <li>- zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.</li> </ul>			
<b>Komentarz:</b>					
MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; MEL100 - przeszczep + melfalan 100 mg/m <sup>2</sup> (ramię nieuwzględnione w analizie); # melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/dw dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/dw dniach 1-4, talidomid w dawce 400 mg/d; ## melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/dw dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/dw dniach 1-4.					

**Tab. 128. Krytyczna ocena badania IFM 01-01.**

IFM 01-01					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (brak danych o zaślepieniu)	44 ośrodki we Francji i Belgii	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, w wieku $\geq 75$ lat (N=232). <u>Horyzont czasowy:</u> • mediana 47,5 mies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPT 72 tyg. (12 cykli),† N=115</li> <li>• MP 72 tyg. (12 cykli),†† N=117</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS).</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	AOTMit: IIA, JADAD: 2.
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- nowozdiagnozowany szpiczak plazmocytowy w stadium II lub III wg Duriego i Salmona (lub stadium I dużego ryzyka);</li> <li>- wiek <math>\geq 75</math> lat.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- w czesniejszy nowotwór (z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry i raka szyjki macicy);</li> <li>- amyloidoza;</li> <li>- stan sprawności WHO <math>\geq 3</math> w przypadku nielezonego szpiczaka plazmocytoowego;</li> <li>- znaczna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy 50 mg/l lub więcej;</li> <li>- dysfunkcja serca lub wątroby;</li> <li>- istotna klinicznie neuropatia obwodowa;</li> <li>- zakrzepica żylna w ciągu ostatnich 6 mies.;</li> <li>- zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.</li> </ul>			
<b>Komentarz:</b>					
MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon;					
† melfalan w dawce 0,2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4, talidomid w dawce 100 mg/d;					
†† melfalan w dawce 0,2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4, placebo;					



Tab. 129. Krytyczna ocena badania Sacchi 2011.

Sacchi 2011					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte)	Bd	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (N=135). <u>Horyzont czasowy:</u> • mediana 30 mies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPT 24-48 tyg. (6-12 cykli), † N=70</li> <li>• MP 24-48 tyg. (6-12 cykli), †† N=65</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>;</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	AOTMIT: IIA, JADAD: 3.
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy w wieku &gt;65 lat lub młodsi, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepu;</li> <li>- nowozdiagnozowany szpiczak plazmocytowy w stadium II lub III;</li> <li>- stan sprawności swg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- amyloidoza;</li> <li>- polineuropatia;</li> <li>- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, serca lub płuc;</li> <li>- zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;</li> <li>- niewydolność nerek zależna od dializ;</li> <li>- inne nowotwory złośliwe;</li> <li>- kobieta w wieku rozrodczym;</li> <li>- zdiagnozowana choroba psychiczna.</li> </ul>			
<b>Komentarz:</b>					
MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon;					
† melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m <sup>2</sup> /d w dniach 1-4, talidomid w dawce 100 mg/d;					
†† melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m <sup>2</sup> /d w dniach 1-4, placebo.					

**Tab. 130. Krytyczna ocena badania VISTA.**

VISTA					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte)	151 ośrodków w 22 krajach w Europie, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej i Azji	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (N=682). <u>Horyzont czasowy:</u> • publikacja Miguel 2008 - mediana 16,3 mies., • publikacja Mateos 2010 - mediana 36,7 mies., • publikacja Miguel 2013 - mediana 60,1 mies.	• VMP 54 tyg. (9 cykli), <sup>^</sup> N=344 • MP 54 tyg. (9 cykli), <sup>^^</sup> N=338	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • czas do progresji choroby (TTP). <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • odpowiedź na leczenie wg kryteriów <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i> ; <sup>*</sup> • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • czas do II linii terapii; • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; • jako śf życia; • bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).	AOTMIT: IIA, JADAD: 2.
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>			
- nowozdiagnozowani, uprzednio nieleczony, objawowy, mierzalny szpiczak plazmocytowy; - chorzy, którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepu z powodu wieku (≥65 lat) lub chorób współistniejących.		- stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl; - neuropatia obwodowa stopnia ≥2; - ból neuropatyczny; - wcześniejsza terapia systemowa z powodu szpiczaka, w tym stosowanie steroidów; - radioterapia w ciągu 30 dni przed randomizacją; - plazmafereza w ciągu 30 dni przed randomizacją; - duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją; - ciężka choroba sercowo-naczyniowa; - inny nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat.			
<b>Komentarz:</b>					
* odpowiedź na leczenie wg kryteriów <i>International Uniform Response Criteria</i> została oceniona w ramach analizy post hoc. VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; MP - melfalan, prednizon; <sup>^</sup> melfalan w dawce 9 mg/m <sup>2</sup> /d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m <sup>2</sup> /d w dniach 1-4, bortezomib w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> /d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9; <sup>^^</sup> melfalan w dawce 9 mg/m <sup>2</sup> /d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m <sup>2</sup> /d w dniach 1-4					

Tab. 131. Krytyczna ocena badania UPFRONT.

UPFRONT					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte)	159 ośrodków w USA	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (N=502). <u>Horyzont czasowy:</u> • mediana 42,7 mies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VMP 24 tyg. (8 cykli), \$ N=167</li> <li>• VTD 24 tyg. (8 cykli), \$\$ N=167</li> <li>• VD 24 tyg. (8 cykli), \$\$\$ N=168</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami <i>International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma</i>;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas do II linii terapii;</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane)</li> </ul>	AOTMIT: IIA, JADAD: 2.
<u>Kryteria włączenia</u>		<u>Kryteria wykluczenia</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- mężczyźni lub kobiety <math>\geq 18</math> lat z nieleczonym uprzednio lub bezobjawowym szpiczakiem plazmocytowym z odpowiednim uszkodzeniem organów lub tkanek;</li> <li>- chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (wiek <math>\geq 65</math>; choroby współistniejące, preferencje);</li> <li>- stan sprawności Karnofsky'ego <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>- choroba mierzalna, wymagająca terapii systemowej (immunoglobulina białkowa M w surowicy [Ig] G lub IgM <math>&gt; 1</math> g/dl, IgA lub IgD <math>&gt; 0,5</math> g/dl, lub wydalanie łańcucha lekkiego z moczem <math>\geq 200</math> mg w ciągu 24 godzin)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- postać „tłacza” lub gammopatia;</li> <li>- choroba Waldenströma lub inne stany, w których białko M IgM jest obecne przy braku nacisku klonalnych komórek plazmatycznych lub brak jest kostnych zmian litycznych;</li> <li>- wcześniejsze leczenie szpiczaka, z wyjątkiem leczenia hiperkalcemii lub ucisku rdzenia kręgowego;</li> <li>- radioterapia w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją;</li> <li>- duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją;</li> <li>- alergia na leki stosowane w badaniu;</li> <li>- neuropatia obwodowa stopnia <math>\geq 2</math> w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>- zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania lub niewydolność serca klasa III lub IV NYHA;</li> <li>- niekontrolowana dławica piersiowa, ciężkie niekontrolowane komorowe zaburzenia rytmu serca lub elektrokardiograficzne oznaki ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, lub znaczące zaburzenia systemu przewodzenia w opinii badacza;</li> <li>- wyniki badań laboratoryjnych w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania: całkowita liczba neutrofilii <math>&lt; 1.000/mm^3</math>, liczba płytek krwi <math>&lt; 100.000 \times 10^9/l</math>, poziom aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej <math>&gt; 2</math> x górna granica normy, kreatynina w surowicy <math>&gt; 2</math> mg/dl</li> </ul>			
<u>Komentarz:</u>					
\$ bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> , w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, melfalane 9 mg/m <sup>2</sup> i prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> między 1 a 4 dniem (w każdym cyklu); po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni); bortezomib 1,6 mg/m <sup>2</sup> , w dniu 1, 8, 15 i 22; \$\$ bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> , w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 [cykle 1 to 4], a potem 1, 2, 4 i 5 [cykle 5 to 8], talidomid 100 mg między 1 a 21 dniem (w każdym cyklu); po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni); bortezomib 1,6 mg/m <sup>2</sup> , w dniu 1, 8, 15 i 22; \$\$\$ bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> , w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 [cykle 1 to 4], a potem 1, 2, 4 i 5 [cykle 5 to 8]; po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni); bortezomib 1,6 mg/m <sup>2</sup> , w dniu 1, 8, 15 i 22					

**Tab. 132. Krytyczna ocena opracowania Weisel 2016.**

Weisel 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punktykońcowe
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	lenalidomid, talidomid, bortezomib, bendamustyna lub interferon, w monoterapii lub jako część terapii skojarzonej, oraz schemat MP (melfalan, prednizon)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych)</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Medline, Embase oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia do 28 maja 2015 r.		Do analizy włączono łącznie 17 badań. 5 badań zostało włączonych do analizy podstawowej: FIRST (Rd vs MPT), IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011 (MPT vs MP) oraz VISTA (VMP vs MP).		
Komentarz				
Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon.				

Tab. 133. Krytyczna ocena opracowania pCODR 2015.

pCODR 2015				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punktykońcowe
Przeгляд systematyczny bez metaanalizy	Badania randomizowane	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	Lenalidomid  Komparatory: schemat MPT, schemat VMP, schemat CyBORd (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) oraz cyklofosfamid, bortezomib, prednizon.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• czas do progresji choroby (TTP);</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Medline, Embase z datą odcięcia 19 maja 2015 r.		Do analizy włączono 3 badania, w tym badanie FIRST oraz 2 badania oceniające stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MM-015 i E1A06).		
Komentarz				
Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon.				

**Tab. 134. Krytyczna ocena opracowania AWMSG 2016.**

AWMSG 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Ocena raportu HTA	Badania randomizowane	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	Lenalidomid	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgodnie z badaniami klinicznymi.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Bd		MM-020 (FIRST) i MM-015 (lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem)		
Komentarz				

Tab. 135. Krytyczna ocena opracowania Blommestein 2019.

Blommestein 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punktykońcowe
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	lenalidomid, talidomid, bortezomib, bendamustyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS).</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Embase, Medline, Medline-in-Process oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia do marca 2016 r.		Do analizy włączono łącznie 24 badania (21 schematów leczenia), w tym m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);</li> <li>• 7 badań dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011, Beksac 2010);</li> <li>• 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA);</li> <li>• 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT).</li> </ul>		
Komentarz				
Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; VTD - bortezomib w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem				

**Tab. 136. Krytyczna ocena opracowania Cao 2019.**

Cao 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punktykońcowe
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane opublikowane w języku angielskim	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	Terapie stosowane w I linii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS).</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed, Embase, oraz the Cochrane Library z datą odcięcia do 26 kwietnia 2018 r.		Do analizy włączono łącznie 23 publikacje (18 schematów leczenia), w tym m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);</li> <li>• 7 badań dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011, Beksac 2010);</li> <li>• 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA).</li> </ul>		
Komentarz				
Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon.				



Tab. 137. Krytyczna ocena opracowania Liu 2017.

Liu 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punktykońcowe
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane	Chorzy w podeszłym wieku z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	Terapie stosowane w I linii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS).</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed, Embase, the Cochrane Library, the Science Citation Index oraz strony internetowe (min. <a href="http://www.controlledtrials.com/">http://www.controlledtrials.com/</a> i <a href="https://www.ClinicalTrials.gov/ct">https://www.ClinicalTrials.gov/ct</a> ) z datą odcięcia do 20 kwietnia 2016 r.		Do analizy włączono łącznie 19 randomizowanych badań klinicznych (17 schematów leczenia), w tym min.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);</li> <li>• 7 badań dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Beksac 2010, Waage 2010, Wijermans 2009, Palumbo 2006);</li> <li>• 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA);</li> <li>• 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT, Mateos 2010).</li> </ul>		
Komentarz				
Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; VTD - bortezomib w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem.				

**Tab. 138. Krytyczna ocena opracowania NICE 2019.**

NICE 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punktykońcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowany do progresji choroby w porównaniu ze schematami VMP i MPT	Zgodnie z badaniami klinicznymi
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Bd		Analizę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej terapii oparto na badaniu MM-020 (FIRST) porównującym bezpośrednio lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i schemat MPT. W celu porównania ze schematem VMP przeprowadzono metaanalizę sieciową na podstawie badań Rd vs MPT (FIRST), MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01) oraz VMP vs MP (VISTA).		
Komentarz				
Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon.				

Tab. 139. Krytyczna ocena opracowania Gil-Sierra 2020.

Gil-Sierra 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punktykońcowe
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	Lenalidomid, talidomid, bortezomib i daratumumab (lub dowolne leczenie skojarzone zawierające te substancje czynne)	Przeżywanie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS)
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE i Embase z datą odcięcia do 9 listopada 2018 r.		Do analizy włączono łącznie 10 badań randomizowanych, w tym m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);</li> <li>• 1 badanie dla MPT vs MP (Palumbo 2006 - wykluczone z niniejszego przeglądu z uwagi na dawkowanie niezgodne z ChPL [<math>&gt;12</math> 6-tygodniowych cykli]);</li> <li>• 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA).</li> </ul>		
Komentarz				
Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon.				

**Tab. 140. Krytyczna ocena opracowania Piechotta 2019.**

<b>Piechotta 2019</b>				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane	Dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	Leczenie skojarzone zawierające wybrane leki immunomodulujące i/lub inhibitory proteasomu (bortezomib, lenalidomid, talidomid) w skojarzeniu z glukokortykosteroidem (deksametazon lub prednizon) lub glukokortykosteroidem i lekiem alkilującym (cyklofosfamid lub melfalan) w co najmniej jednym ramieniu badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS),</li> <li>• zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (ze szczególnym uwzględnieniem polineuropatii, neutropenii, anaemii, trombocytopenii, choroby zakrzepowo-zatorowej i infekcji),</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,</li> <li>• jakość życia</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
CENTRAL i MEDLINE, doniesienia konferencyjne oraz rejestry badań z datą odcięcia do 14 lutego 2019 r.		Do analizy włączono łącznie 148 publikacji (25 badań randomizowanych), w tym m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);</li> <li>• 7 badań dla MPT vs MP (IFM 99-06, IFM-01/01, Sacchi 2011, Beksac 2010, Palumbo 2006, Waage 2010, Wijermans 2010);</li> <li>• 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA);</li> <li>• 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT).</li> </ul>		
Komentarz				
Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; VTD - bortezomib, talidomid, deksametazon.				

Tab. 141. Krytyczna ocena opracowania Ramasamy 2019.

Ramasamy 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	lenalidomid, talidomid, bortezomib (jako monoterapia lub w leczeniu skojarzonym), starsze schematy oparte na melfalanie i prednizonie oraz nowsze schematy, takie jak daratumumab+lenalidomid+deksametazon, lenalidomid+bortezomib+deksametazon, bortezomib+melfalan+prednizon+daratumumab oraz karfilzomib+melfalan+prednizon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• odpowiedź na leczenie.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Embase, MEDLINE oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia do 2 lipca 2019 r.			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Do analizy włączono łącznie 44 publikacje (26 badań randomizowanych), w tym m.in.:</li> <li>• 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);</li> <li>• 3 badania dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011);</li> <li>• 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA).</li> </ul>	
Komentarz				
Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon.				

**Tab. 142. Krytyczna ocena opracowania Sekine 2019.**

Sekine 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane fazy 3 lub 3	Chorzy w podeszłym wieku z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	Terapie stosowane w I linii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS).</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, Embase, LILACS, SciELO i Cochrane CENTRAL oraz doniesienia z głównych międzynarodowych spotkań w dziedzinie hematologii i onkologii z datą odcięcia do 1 maja 2018 r.		Do analizy włączono łącznie 29 badań, w tym min.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 badanie dla Rvd vs Rd (SWOG S0777);</li> <li>• 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);</li> <li>• 3 badania dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011);</li> <li>• 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA);</li> <li>• 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT).</li> </ul>		
Komentarz				
Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; VTD - bortezomib, talidomid, deksametazon.				

### 13.12 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Tab. 143. Status finansowania lenalidomidu – katalog B (leki dostępne w ramach programu lekowego).<sup>10</sup>

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	5909990086702	1120.0, Lenalidomid	14 276,96	14 990,81	14 990,81	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	5909990086764	1120.0, Lenalidomid	15 059,12	15 812,08	15 812,08	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	21 kaps.	5909991185626	1120.0, Lenalidomid	18 155,80	19 063,59	19 063,59	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	7 kaps.	5909991185633	1120.0, Lenalidomid	6 051,93	6 354,53	6 354,53	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	5909990086771	1120.0, Lenalidomid	16 564,76	17 393,00	17 393,00	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	5909990086696	1120.0, Lenalidomid	13 616,86	14 297,70	14 297,70	bezpłatny	0

**Tab. 144. Status finansowania deksametazonu, prednizonu i melfalanu – katalog A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych w skazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).<sup>10</sup>**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dexamethasonum	Demezon, tabl., 1 mg	40 szt.	5909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,38	30,86	29,99	ryczałt	4,07
	Demezon, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991389208	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,44	48,76	58,57	58,57	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 0.5 mg	20 tabl.	5909991353735	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	6,37	6,69	9,18	7,5	ryczałt	4,88
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991397524	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	234,36	246,08	265,21	265,21	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991397258	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego -	241,92	254,02	273,15	273,15	ryczałt	28,44



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				glikokortykoidy do podawania doustnego						
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,72	265,36	284,49	284,49	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991393984	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,98	49,33	59,14	59,14	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991397319	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	48,38	50,80	60,61	59,97	ryczałt	6,33
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,54	53,07	62,88	59,97	ryczałt	8,60
	Dexamethasone KRKA,	20 szt.	5909991297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego -	502,20	527,31	553,08	553,08	ryczałt	56,89

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	tabl., 40 mg			glikokortykoidy do podawania doustnego						
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	5909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,09	106,14	119,95	119,95	ryczałt	11,38
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	17,05	17,90	22,05	14,99	ryczałt	10,26
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,52	8,95	11,44	7,5	ryczałt	7,14
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	bezpłatny do limitu	7,14
	Encorton,	20 szt.	5909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania	16,20	17,01	20,34	11,84	bezpłatny	8,50

## Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0) - analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	tabl., 10 mg			ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison					do limitu	
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	bezpłatny do limitu	4,27
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,6	bezpłatny do limitu	0,00
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	bezpłatny do limitu	6,17
Melphalanum	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 szt.	5909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące -	233,64	245,32	263,95	263,95	bezpłatny do limitu	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				melfalan						

**Tab. 145. Status finansowania bortezomibu i melfalanu – katalog C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).<sup>10</sup>**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	5055565749142	1054.0, Bortezomib	249,48	261,95	261,95	bezpłatny	0
	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5055565718339	1054.0, Bortezomib	1 080,00	1 134,00	1 134,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5906414000771	1054.0, Bortezomib	324,00	340,20	324,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	5900411003193	1054.0, Bortezomib	623,70	654,89	654,89	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5906414000788	1054.0, Bortezomib	1 134,00	1 190,70	1 134,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5902020241461	1054.0, Bortezomib	280,80	294,84	294,84	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5902020241478	1054.0, Bortezomib	982,80	1 031,94	1 031,94	bezpłatny	0
	Bortezomib medac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991382124	1054.0, Bortezomib	172,80	181,44	181,44	bezpłatny	0
	Bortezomib medac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991382131	1054.0, Bortezomib	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
	Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991351762	1054.0, Bortezomib	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,	1 fiol. proszku	5909991250829	1054.0, Bortezomib	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	1 mg								
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol. proszku	5909991250812	1054,0, Bortezomib	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł. 2 mg	25 szt.	5909990283514	1098,0, Melphalanum	233,64	245,32	245,32	bezpłatny	0

**Tab. 146. Status finansowania talidomidu – Zarządzenie 180/2019/DGL, Załącznik 1t - Katalog refundowanych substancji czynnych - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP.**

Substancja czynna	Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej i jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa	Wycena punktu szpitalnego	Koszt za 100 mg
Thalidomidum	5.08.05.0000040	Thalidomidum - 100 mg	8,0340	1	8,0340

### 13.13 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>61</sup>

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1 Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego w skazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2 Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2, 13.12	
3 Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	
4 Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
charakterystyki badanej populacji,	3.1	
charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
metodyki badań?	3.1	
5 Czy analiza zawiera w skazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6 Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową w skazaną we wniosku,		<p>Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w specyficznie zdefiniowanej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym</p>

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
<p>zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?</p>		<p>prze szczepieniem komórek macierzystych</p> <p>Tak</p>
<p>7 Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p> <p>porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,</p> <p>wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,</p> <p>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,</p> <p>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,</p> <p>charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p> <p>opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,</li> <li>- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,</li> <li>- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,</li> </ul> <p>kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,</p> <p>opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,</p> <p>charakterystyki grupy osób badanych,</p> <p>charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,</p> <p>wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,</p> <p>informacji na temat odsetka osób, które prze stały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,</p> <p>wskazanie źródeł finansowania badania,</p>	<p>2.2, 3, 4, 5.3</p> <p>13.9</p> <p>3.3, 13.1, 13.3</p> <p>4.2, 13.2, 13.4</p> <p>4.1.4</p> <p>4.2.1</p> <p>4.2.3</p> <p>4.2.2</p> <p>4.2.4</p> <p>4.2.1</p> <p>4.2.5</p> <p>4.2.6</p> <p>4.2.1</p>	



Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 5.3	
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?	6.3	
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 w wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo, w tekście	Tak

---

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	22
Tab. 2. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce.....	25
Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce w podziale na płeć chorych.....	26
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.03.2020 r.....	34
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 12.03.2020 r.....	36
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 12.03.2020 r.....	37
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 12.03.2020 r.....	38
Tab. 8. Wyniki analizy podstawowej metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Weisel 2016.....	42
Tab. 9. Skuteczność w badaniu FIRST.....	43
Tab. 10. Bezpieczeństwo w badaniu FIRST.....	45
Tab. 11. Bezpieczeństwo w badaniu FIRST – drugie pierwotne nowotwory.....	46
Tab. 12. Skuteczność w badaniu FIRST po medianie okresu obserwacji 45,5 miesiąca.....	47
Tab. 13. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Blommstein 2019.....	49
Tab. 14. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Cao 2019.....	51
Tab. 15. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Liu 2017.....	52
Tab. 16. Podsumowanie głównych wyników badania FIRST (populacja ITT).....	53
Tab. 17. Wyniki metaanalizy sieciowej opisanej w analizie NICE 2019.....	54
Tab. 18. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Gil-Sierra 2020 – analiza podstawowa.....	56
Tab. 19. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Piechotta 2019.....	57
Tab. 20. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Ramasamy 2019.....	59
Tab. 21. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Sekine 2019.....	61
Tab. 22. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.....	63
Tab. 23. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania.....	72
Tab. 24. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – cd.....	76
Tab. 25. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.....	78
Tab. 26. Zestawienia kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych.....	81

---

---

Tab. 27. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.....	85
Tab. 28. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd.....	86
Tab. 29. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd2.....	87
Tab. 30. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.....	89
Tab. 31. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli badania/leczenia.....	91
Tab. 32. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli leczenia - badanie Sacchi 2011.....	92
Tab. 33. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie.....	93
Tab. 34. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FIRST.....	101
Tab. 35. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FIRST - cd.....	101
Tab. 36. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FIRST - cd.....	102
Tab. 37. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FIRST - cd.....	102
Tab. 38. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FIRST - odpowiedź na leczenie.....	103
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	104
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2018): Rd vs MPT. Przeżycie wolne od progresji po 4 latach.....	105
Tab. 41. Analiza subpopulacji w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	107
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie całkowite.....	109
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie całkowite.....	110
Tab. 44. Analiza subpopulacji w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie całkowite.....	114
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas do progresji choroby.....	116
Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas do niepowodzenia leczenia.....	116
Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas do II linii leczenia.....	116
Tab. 48. Analiza subpopulacji w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas do II linii leczenia.....	117
Tab. 49. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014, Facon 2018): Rd vs MPT. Chorzy otrzymujący II linię leczenia.....	118
Tab. 50. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas do niepowodzenia leczenia.....	119
Tab. 51. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie.....	121
Tab. 52. Analiza subpopulacji w badaniu FIRST (Dimopoulos 2016): Rd vs MPT. Ogólna odpowiedź na leczenie.....	130
Tab. 53. Wyniki skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018). Odpowiedź na leczenie w subpopulacjach chorych z różnym ryzykiem cytogenetycznym.....	131
Tab. 54. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie w subpopulacjach chorych z różnym ryzykiem cytogenetycznym.....	131
Tab. 55. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.*.....	137
Tab. 56. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.*.....	138
Tab. 57. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim Rd vs VMP.....	143

---

Tab. 58. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim Rd vs VMP – cd. ....	144
Tab. 59. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Przeżycie wolne od progresji choroby. ....	145
Tab. 60. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Przeżycie całkowite. ....	145
Tab. 61. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Całkowita odpowiedź na leczenie. ....	146
Tab. 62. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie. ....	146
Tab. 63. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Częściowa odpowiedź na leczenie. ....	147
Tab. 64. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT. ....	148
Tab. 65. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT – cd. ....	148
Tab. 66. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT – odpowiedź na leczenie. ....	148
Tab. 67. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT – odpowiedź na leczenie cd. ....	149
Tab. 68. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Przeżycie wolne od progresji choroby. ....	150
Tab. 69. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji. ....	150
Tab. 70. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Przeżycie całkowite. ....	151
Tab. 71. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji. ....	152
Tab. 72. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Czas do II linii leczenia. ....	152
Tab. 73. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący II linię leczenia. ....	153
Tab. 74. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Czas do III linii leczenia. ....	154
Tab. 75. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący III linię leczenia. ....	154
Tab. 76. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Odpowiedź na leczenie. ....	155
Tab. 77. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Czas trwania odpowiedzi na leczenie. ....	159
Tab. 78. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – zdarzenia niepożądane łącznie. ....	163
Tab. 79. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4. ....	163
Tab. 80. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4. ....	164
Tab. 81. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 – cd. ....	164
Tab. 82. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 – cd. ....	165
Tab. 83. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia. ....	166
Tab. 84. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST – drugie pierwotne nowotwory. ....	166

---

Tab. 85. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - drugie pierwotne nowotwory, liczba zdarzeń.....	167
Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	168
Tab. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	171
Tab. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2019): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	174
Tab. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane.....	179
Tab. 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2018): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane.....	185
Tab. 91. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory.....	192
Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory - analiza liczby zdarzeń.....	195
Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory.....	196
Tab. 94. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim Rd vs VMP.....	201
Tab. 95. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim Rd vs VMP - cd.....	202
Tab. 96. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	203
Tab. 97. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Neutropenia.....	203
Tab. 98. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Anemia.....	204
Tab. 99. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Trombocytopenia.....	205
Tab. 100. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zapalenie płuc.....	205
Tab. 101. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zakrzepica żył głębokich.....	206
Tab. 102. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zaparcia.....	206
Tab. 103. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Neuropatia czuciowa.....	207
Tab. 104. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - zdarzenia niepożądane łącznie.....	208
Tab. 105. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	208
Tab. 106. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - zaburzenia układu pokarmowego.....	208
Tab. 107. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - infekcje.....	209

---

---

Tab. 108. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT – zaburzenia układu nerwowego.....	209
Tab. 109. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT – pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia .....	209
Tab. 110. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT – pozostałe zdarzenia niepożądane st. $\geq 3$ . .....	209
Tab. 111. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	210
Tab. 112. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	211
Tab. 113. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego.....	214
Tab. 114. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje. ....	217
Tab. 115. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego.....	220
Tab. 116. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane .....	222
Tab. 117. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid (dane na 14.03.2020). ....	232
Tab. 118. WHO Uppsala Monitoring Center – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid.....	234
Tab. 119. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.03.2020 r.....	262
Tab. 120. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w systemie bazy EMBASE ( <i>Elsevier</i> ); dane na dzień 12.03.2020 r.....	263
Tab. 121. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 12.02.2020 r. ....	264
Tab. 122. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.03.2020 r.....	266
Tab. 123. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla lenalidomidu w systemie bazy EMBASE ( <i>Elsevier</i> ); dane na dzień 12.03.2020 r.....	267
Tab. 124. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla lenalidomidu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 12.03.2020 r.....	268
Tab. 125. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	271
Tab. 126. Krytyczna ocena badania FIRST. ....	294
Tab. 127. Krytyczna ocena badania IFM 99-06. ....	295
Tab. 128. Krytyczna ocena badania IFM 01-01. ....	296
Tab. 129. Krytyczna ocena badania Sacchi 2011. ....	297
Tab. 130. Krytyczna ocena badania VISTA.....	298
Tab. 131. Krytyczna ocena badania UPFRONT.....	299
Tab. 132. Krytyczna ocena opracowania Weisel 2016.....	300

---

Tab. 133. Krytyczna ocena opracowania pCODR 2015. ....	301
Tab. 134. Krytyczna ocena opracowania AWMSG 2016. ....	302
Tab. 135. Krytyczna ocena opracowania Blommestein 2019. ....	303
Tab. 136. Krytyczna ocena opracowania Cao 2019. ....	304
Tab. 137. Krytyczna ocena opracowania Liu 2017. ....	305
Tab. 138. Krytyczna ocena opracowania NICE 2019. ....	306
Tab. 139. Krytyczna ocena opracowania Gil-Sierra 2020. ....	307
Tab. 140. Krytyczna ocena opracowania Piechotta 2019. ....	308
Tab. 141. Krytyczna ocena opracowania Ramasamy 2019. ....	309
Tab. 142. Krytyczna ocena opracowania Sekine 2019. ....	310
Tab. 143. Status finansowania lenalidomidu – katalog B (leki dostępne w ramach programu lekowego). ....	311
Tab. 144. Status finansowania deksametazonu, prednizonu i melfalanu – katalog A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym). ....	312
Tab. 145. Status finansowania bortezomibu i melfalanu – katalog C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym). ....	316
Tab. 146. Status finansowania talidomidu – Zarządzenie 180/2019/DGL, Załącznik 1t - Katalog refundowanych substancji czynnych - substancje czynne zawarte w lekach nie dopuszczonych do obrotu na terytorium RP. ....	318

## Spis rycin

Ryc. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2018-2022 w Polsce. ....	28
Ryc. 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2018-2022 w Polsce. ....	28
Ryc. 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych. <sup>9</sup> .....	29
Ryc. 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych. <sup>9</sup> .....	29
Ryc. 5. Schemat porównania pośredniego Rd z VMP. ....	68
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla lenalidomidu (diagram QUOROM <sup>14</sup> /PRISMA <sup>15</sup> ). ....	69
Ryc. 7. Schemat porównania pośredniego Rd z VMP. ....	97
Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2018): Rd vs MPT. Przeżycie wolne od progresji po 4 latach (OR). ....	105
Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2018): Rd vs MPT. Przeżycie wolne od progresji po 4 latach (RD). ....	106
Ryc. 10. Przeżycie wolne od progresji w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Analiza subpopulacji chorych. ....	108
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zgon w całym okresie obserwacji (OR). ....	111
Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zgony w całym okresie obserwacji (RD). ....	111
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie (OR). ....	112
Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Przeżycie (RD). ....	113
Ryc. 15. Przeżycie całkowite w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Analiza subpopulacji chorych. ....	115
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014, Facon 2018): Rd vs MPT. Chorzy otrzymujący II linię leczenia (OR). ....	118
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014, Facon 2018): Rd vs MPT. Chorzy otrzymujący II linię leczenia (RD). ....	119
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie (OR). ....	123
Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie (RD). ....	124
Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (OR). ....	124
Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (RD). ....	125
Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie (OR). ....	125
Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie (RD). ....	126
Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (OR). ....	127



---

Ryc. 25. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (RD).....	127
Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie (OR).....	128
Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie (RD).....	129
Ryc. 28. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (OR).....	129
Ryc. 29. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (RD).....	130
Ryc. 30. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) (OR).....	133
Ryc. 31. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) (RD).....	134
Ryc. 32. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie w subpopulacji chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) (OR).....	134
Ryc. 33. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie w subpopulacji chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) (RD).....	135
Ryc. 34. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16) (OR).....	135
Ryc. 35. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16) (RD).....	136
Ryc. 36. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie w subpopulacji chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16) (OR).....	136
Ryc. 37. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie w subpopulacji chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16) (RD).....	137
Ryc. 38. Jakość życia w badaniu FIRST – kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (źródło: Delforge 2015 <sup>41</sup> ).....	140
Ryc. 39. Jakość życia w badaniu FIRST – kwestionariusz EORTC QLQ-MY20 (źródło: Delforge 2015 <sup>41</sup> ).....	141
Ryc. 40. Jakość życia w badaniu FIRST – kwestionariusz EQ-5D (źródło: Delforge 2015 <sup>41</sup> ).....	141
Ryc. 41. Schemat porównania pośredniego Rd z VMP.....	142
Ryc. 42. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	150
Ryc. 43. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji (OR).....	151
Ryc. 44. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji (RD).....	151
Ryc. 45. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon w całym okresie obserwacji (OR).....	152
Ryc. 46. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon w całym okresie obserwacji (RD).....	152

---

Ryc. 47. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący II linię leczenia (OR).....	153
Ryc. 48. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący II linię leczenia (RD).....	153
Ryc. 49. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący III linię leczenia (OR).....	154
Ryc. 50. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący III linię leczenia (RD).....	155
Ryc. 51. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Odpowiedź na leczenie (OR).....	157
Ryc. 52. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Odpowiedź na leczenie (RD).....	158
Ryc. 53. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Progresa choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (OR).....	159
Ryc. 54. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Progresa choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (RD).....	159
Ryc. 55. Jakość życia w badaniu UPFRONT – kwestionariusz EORTC QLQ-C30.....	160
Ryc. 56. Schemat porównania pośredniego Rd z VMP.....	161
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	169
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	170
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).....	172
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).....	173
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).....	175
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).....	176
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).....	177
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).....	178
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 1 (OR).....	181
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 1 (RD).....	182
Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 2 (OR).....	183
Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 2 (RD).....	184
Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).....	187
Ryc. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).....	188

---

Ryc. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).....	189
Ryc. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).....	190
Ryc. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).....	191
Ryc. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).....	191
Ryc. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (OR).....	193
Ryc. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (RD).....	194
Ryc. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (OR).....	197
Ryc. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (RD).....	198
Ryc. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (OR).....	198
Ryc. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (RD).....	199
Ryc. 81. Schemat porównania pośredniego Rd z VMP.....	200
Ryc. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	210
Ryc. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	211
Ryc. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).....	212
Ryc. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).....	213
Ryc. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ (OR).....	213
Ryc. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ (RD).....	214
Ryc. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego niezależnie od stopnia (OR).....	215
Ryc. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego niezależnie od stopnia (RD).....	216
Ryc. 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego stopnia $\geq 3$ (OR).....	216
Ryc. 91. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego stopnia $\geq 3$ (RD).....	217
Ryc. 92. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje niezależnie od stopnia (OR).....	218
Ryc. 93. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje niezależnie od stopnia (RD).....	218

---

---

Ryc. 94. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje stopnia $\geq 3$ (OR).....	219
Ryc. 95. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje stopnia $\geq 3$ (RD).....	219
Ryc. 96. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego niezależnie od stopnia (OR).....	220
Ryc. 97. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego niezależnie od stopnia (RD).....	221
Ryc. 98. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego stopnia $\geq 3$ (OR).....	221
Ryc. 99. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego stopnia $\geq 3$ (RD).....	222
Ryc. 100. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).....	224
Ryc. 101. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).....	225
Ryc. 102. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ (OR).....	226
Ryc. 103. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ (RD).....	227
Ryc. 104. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu (diagram QUOROM <sup>14</sup> /PRISMA <sup>15</sup> ).....	265
Ryc. 105. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych do porównania pośredniego Rd vs VMP/VTD (diagram QUOROM <sup>14</sup> /PRISMA <sup>15</sup> ).....	270

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2019.
- <sup>2</sup> Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 rok. Jamrozik K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 17.03.2020 r.]
- <sup>3</sup> Jurczynszyn A. Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego. Kraków 2011.
- <sup>4</sup> Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:25-35.
- <sup>5</sup> Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA et al. on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum; [https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/MYELOMA\\_GUIDELINE\\_Feb\\_2014\\_for\\_BCSH1.pdf](https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH1.pdf) [dostęp 17.03.2020 r.]
- <sup>6</sup> Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, Chanan-Khan A. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol.* 2012 Apr 26.
- <sup>7</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 3.2020. <http://www.nccn.org> [dostęp: 18.03.2020 r.]
- <sup>8</sup> Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.
- <sup>9</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 18.03.2020 r.]
- <sup>10</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 18.03.2020 r.]
- <sup>11</sup> 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.
- <sup>12</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- <sup>13</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
- <sup>14</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

- 
- <sup>15</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- <sup>16</sup> Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, Travers K, Druyts E, Toor K, Abildgaard N, Lu J, Van Droogenbroeck J, Gerales C, Petrini M, Voillat L, Voog E, Facon T. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017 Jan;58(1):153-161.
- <sup>17</sup> pCODR Final Clinical Guidance Report - Lenalidomide (Revlimid) for Multiple Myeloma, 2015. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_lenalidomide\\_revlimid\\_nd-mm\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_lenalidomide_revlimid_nd-mm_fn_cgr.pdf) [dostęp 17.03.2020 r.]
- <sup>18</sup> All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Lenalidomide (Revlimid®) 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg. Reference number: 2614. June 2016.
- <sup>19</sup> AWMSG. lenalidomide (Revlimid®). Reference No. 2614. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2614> [dostęp 17.03.2020 r.]
- <sup>20</sup> Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. *Haematologica*. 2019 May;104(5):1026-1035.
- <sup>21</sup> Cao Y, Wan N, Liang Z, Xie J, Wang S, Lin T, Zhang T, Jiang J. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Aug;19(8):e478-e488.
- <sup>22</sup> Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, Liu S. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther*. 2016 Dec 22;10:121-128.
- <sup>23</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Lenalidomide for previously untreated multiple myeloma [ID474]. Committee Papers. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta587/evidence/committee-papers-pdf-6836182237> [dostęp 17.03.2020 r.]
- <sup>24</sup> Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey E]. Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol*. 2020 Mar 7. doi: 10.1111/ejh.13407. [Epub ahead of print]
- <sup>25</sup> Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, Ocheni S, Theurich S, Kuhr K, Scheckel B, Adams A, Skoetz N. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 25;2019(11). doi: 10.1002/14651858.CD013487.
- <sup>26</sup> Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, Weisel K. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2019 Nov 11:1-12.

<sup>27</sup> Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan CDF, Sosnoski M, Morais VD, Falcetta FS, Ribeiro MR, Salazar AP, Ribeiro RA. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Nov;143:102-116.

<sup>28</sup> Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Geraldès C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Feraud JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906-17.

<sup>29</sup> Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillermin G, Chateaux C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1209-18.

<sup>30</sup> Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillermin G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azais I, Decaux O, Garderet L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3664-70.

<sup>31</sup> Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, Morabito F, Fragasso A, Di Renzo N, Balleari E, Neri S, Quarta G, Ferrara R, Vigliotti ML, Polimeno G, Musto P, Consoli U, Zoboli A, Buda G, Pastorini A, Masini L. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2011 Oct;52(10):1942-8.

<sup>32</sup> San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17.

<sup>33</sup> Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, Essell J, Gaffar Y, Warr T, Neuwirth R, Zhu Y, Elliott J, Esseltine DL, Niculescu L, Reeves J. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3921-9.

<sup>34</sup> Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Dührsen U, Lu J, Song K, Rodon P, Pégourié B, Garderet L, Hunter H, Azais I, Eek R, Gisslinger H, Macro M, Dakhil S, Gonçalves C, LeBlanc R, Romeril K, Royer B, Doyen C, Leleu X, Offner F, Leupin N, Houck V, Chen G, Ervin-Haynes A, Dimopoulos MA, Facon T. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20. pii: JCO667295. [Epub ahead of print]

<sup>35</sup> Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch A, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Geraldès C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, De La

---

Rubia J, White D, Binder D, Lu J, Anderson KC, Moreau P, Attal M, Perrot A, Arnulf B, Qiu L, Roussel M, Boyle E, Manier S, Mohty M, Avet-Loiseau H, Leleu X, Ervin-Haynes A, Chen G, Houck V, Benboubker L, Hulin C. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):301-310.

<sup>36</sup> Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, SamoiloVA OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2259-66.

<sup>37</sup> San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, SamoiloVA OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Delforge M, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):448-55.

<sup>38</sup> Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, Shen ZX, Desjardins P, Stoppa AM, Decaux O, de Revel T, Granell M, Marit G, Nahi H, Demuyneck H, Huang SY, Basu S, Guthrie TH, Ervin-Haynes A, Marek J, Chen G, Facon T. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia*. 2017 Apr 28. doi: 10.1038/leu.2017.111. [Epub ahead of print]

<sup>39</sup> Lu J, Lee JH, Huang SY, Qiu L, Lee JJ, Liu T, Yoon SS, Kim K, Shen ZX, Eom HS, Chen WM, Min CK, Kim HJ, Lee JO, Kwak JY, Yiu W, Chen G, Ervin-Haynes A, Hulin C, Facon T. Continuous treatment with lenalidomide and low-dose dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma in Asia: subanalysis of the FIRST trial. *Br J Haematol*. 2017 Mar;176(5):743-749.

<sup>40</sup> Dimopoulos MA, Cheung MC, Roussel M, Liu T, Gamberi B, Kolb B, Derigs HG, Eom H, Belhadj K, Lenain P, Van der Jagt R, Rigau deau S, Dib M, Hall R, Jardel H, Jaccard A, Tosikyan A, Karlin L, Bensinger W, Schots R, Leupin N, Chen G, Marek J, Ervin-Haynes A, Facon T. Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2016 Mar;101(3):363-70.

<sup>41</sup> Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, Arnulf B, Canepa L, Fragasso A, Leyvraz S, Langer C, Ezaydi Y, Vogl DT, Giraldo-Castellano P, Yoon SS, Zarnitsky C, Escoffre-Barbe M, Lemieux B, Song K, Bahlis NJ, Guo S, Monzini MS, Ervin-Haynes A, Houck V, Facon T. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica*. 2015 Jun;100(6):826-33.

<sup>42</sup> ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, marzec 2020.

<sup>43</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 17.03.2020 r.]



- <sup>44</sup> European Medicines Agency (EMA). Revlimid®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 17.03.2020 r.]
- <sup>45</sup> European Medicines Agency (EMA). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/09/news\\_detail\\_001343.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/09/news_detail_001343.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) [dostęp 17.03.2020 r.]
- <sup>46</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [dostęp 17.03.2020 r.]
- <sup>47</sup> EnduraVigilance - European database of suspected adverse drug reaction reports. <http://www.adrreports.eu/pl/search.html> [dostęp 17.03.2020 r.]
- <sup>48</sup> VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring; <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp 17.03.2020 r.]
- <sup>49</sup> Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, Larocca A, van der Holt B, Musto P, Offidani M, Petrucci MT, Evangelista A, Zweegman S, Nooka AK, Spencer A, Dimopoulos MA, Hajek R, Cavo M, Richardson P, Lonial S, Ciccone G, Boccadoro M, Anderson K, Barlogie B, Sonneveld P, McCarthy PL. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014 Mar; 15(3):333-42.
- <sup>50</sup> Bringhen S, Rajkumar V, Lupparelli G, Zafar Usmani S, Waage A, Larocca A, Van der Holt B, Musto P, Evangelista A, Zweegman S, Dimopoulos MA, Hajek R, Cavo M, Lonial S, Ciccone G, Boccadoro M, Barlogie B, Sonneveld P, McCarthy PL, Palumbo A. Second Primary Malignancies (SPM) In Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients According To Lenalidomide Exposure: A Meta-Analysis Of 6383 Individual Patient Data. EHA 2013 Congress Abstract S1153 (Oral Presentation).
- <sup>51</sup> Palumbo A, Bringhen S, et al. Second primary malignancies (SPM) in newly diagnosed myeloma (MM) patients treated with lenalidomide (Len): Meta-analysis of 6,383 individual patient data (IPD). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 8517).
- <sup>52</sup> Weisel K, Doyen Ch, Dimopoulos MA, Yee A, Kropff M, Lahuerta JJ, Martin A, Travers K, Abildgaard N, Lu J, Van Droogenbroeck J, Geraldès C, Petrini M, Voillat L, Vilque JP, Voog E, Facon T. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma. Abstract: P645. Abstract release date: May 21, 2015.
- <sup>53</sup> Satta T, Yamaguchi N, Malone A, Talcott J, Chari A. Bayesian Network Meta-Analysis (NMA): Safety of Bortezomib, Thalidomide or Lenalidomide Containing Regimens for Transplant Ineligible Multiple Myeloma (MM) Patients. *Blood* 2015 126:3030.
- <sup>54</sup> Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak W. W., Małkowski B., Druzd-Sitek A., Robak T., Mańko J., Giebel S., Czepko R., Meder J., Dmoszyńska A., Zlecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2018/2019, *Acat Haematologica Polonica*, 2018, 49(4), 157-206.
- <sup>55</sup> Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C, ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice

Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 0: 1–11, 2017. doi:10.1093/annonc/mdx096.

<sup>56</sup> Ludwig H, Avet-Loiseau H, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, Davies F, de la Rubia J, Delimpasi S, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Hess U, Mellqvist UH, Moreau P, San-Miguel J, Sondergeld P, Sonneveld P, Udvardy M, Palumbo A. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist*. 2012;17(5):592-606.

<sup>57</sup> Medical Scientific Group (MSAG) to the Myeloma Foundation Australia (MFA). Quach H, Prince HM. on behalf of MSAG. Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, 2017, v4.

<sup>58</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Lenalidomide plus dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA587]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta587/resources/lenalidomide-plus-dexamethasone-for-previously-untreated-multiple-myeloma-pdf-82607208310213> [dostęp 17.03.2020 r.]

<sup>59</sup> National Cancer Institute. PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated: July 19, 2019. <https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq> [dostęp 17.03.2020 r.]

<sup>60</sup> Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, Landgren O, Hajek R, Einsele H, Anderson KC, Dimopoulos MA, Richardson PG, Cavo M, Spencer A, Stewart AK, Shimizu K, Lonial S, Sonneveld P, Durie BG, Moreau P, Orłowski RZ. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 20;32(6):587-600.

<sup>61</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.