

**Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu
z bortezomibem i deksametazonem w
leczeniu chorych z nawrotowym lub
opornym szpiczakiem plazmocytowym
wcześniej leczonych lenalidomidem**

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Celgene Sp. z o.o.

Zamawiający

Celgene Sp. z o.o.
ul. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel.: (22) 260 6 400

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Słowa kluczowe	10
1 Cel analizy klinicznej	11
2 Analiza problemu decyzyjnego	12
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	13
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	21
3 Metody	23
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	23
3.1.1 Kryteria włączenia	23
3.1.2 Kryteria wykluczenia	24
3.2 Źródła danych	25
3.3 Strategie wyszukiwania badań	26
3.3.1 Strategie wyszukiwania badań dla interwencji	26
3.3.2 Strategie wyszukiwania badań dla komparatorów	29
3.4 Selekcja informacji	30
3.5 Ocena wiarygodności badań	30
3.6 Strategia ekstrakcji danych	31
3.7 Analiza statystyczna	31
4 Wyniki przeglądu systematycznego	33
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórných	33
4.1.1 Ocena jakości opracowań wtórných	37
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	39
4.2.1 Metody badań randomizowanych	45
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	49
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	50
4.2.4 Charakterystyka populacji	53
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	56
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia	58
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	61
5 Ocena skuteczności	62
5.1 P ₀ V ₀ vs V ₀ oraz D ₀ V ₀ vs V ₀	63
5.1.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)	63
5.1.2 Odpowiedź na leczenie	64
6 Analiza bezpieczeństwa	66

7	Analiza efektywnosci praktycznej	72
8	Informacje dotyczace bezpieczenstwa skierowane do osob wykonujacych za wody medyczne	73
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	73
8.2	Europejska Agencja Leków	74
8.3	Ame rykańska Agencja ds. Żywności i Leków	75
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	76
9	Ograniczenia	77
10	Dyskusja	81
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań	86
12	Wnioski	89
13	Aneks	91
13.1	Analiza skuteczności: Pvd vs Vd	91
13.2	Analiza bezpieczeństwa: Pvd vs Vd	99
13.3	Arkusze oceny badania wg Jadad	101
13.4	Arkusze oceny wg skali Coch rane	102
13.5	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	104
13.6	Spis badań włączonych	109
13.7	Spis badań wykluczonych	115
13.8	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	121
13.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	125
	Spis rysunków	127
	Spis tabel	128
	Bibliografia	131

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AOTMŹ	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczne /allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>Autologous/Allogenic Stem Cell Transplant</i>)
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCSH	ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i>
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
d	deksametazon
D	daratumumab
Dvd	daratumumab/bortezomib/deksametazon
ECOG	skala oceny stopnia sprawności (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ISS	ang. <i>International Staging System</i>
MM	szpiczak plazmocytowy (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response ratio</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
p	poziom istotności statystycznej
P	pomalidomid
Pd	pomalidomid/deksametazon
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
Pvd	pomalidomid/bortezomib/deksametazon
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
v	bortezomib
Vd	bortezomib/deksametazon
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>very good partial response</i>)
wg	według

przedstawiono wyników i wniosków dla schematu Pvd w porównaniu z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji chorych (przedstawiono jedynie wyniki metaanalizy sieciowej dla Dvd vs Pvd w subpopulacji chorych w 2 linii leczenia niezależnie od wcześniejszego stosowania lenalidomidu oraz w subpopulacji chorych leczonych wcześniej lenalidomidem niezależnie od linii leczenia).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 26 lutego 2021 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranymi komparatorami.

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w docelowej populacji chorych, tj. chorych (w wieku 18 lat i więcej) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid (badanie OPTIMISMM), które włączono do przeglądu systematycznego.

Odnaleziono również 3 randomizowane badania kliniczne (badanie MM-003, badanie MM-002 i badanie CASTOR) oraz cztery publikacje (Leleu 2013, Ponisch 2002, Ponisch, 2006, Schey 2015), w których przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (badanie CASTOR), pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (badania MM-003, MM-002 i Leleu 2013) oraz bendamustyny w różnych schematach (publikacje Ponisch 2002, Ponisch, 2006, Schey 2015).

W przypadku badania CASTOR oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, dostępne są wyniki dla subpopulacji chorych uprzednio leczonych lenalidomidem i stąd badanie to włączono do przeglądu systematycznego w celu przeprowadzenia porównania z Pvd.

Przeprowadzenie porównania pośredniego z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i bendamustyną w dowolnym schemacie na podstawie odnalezionych badań było niemożliwe ze względu na różnice w analizowanej populacji w porównaniu z wnioskowaną (badania Leleu 2013 i MM-003 dotyczyły populacji opornej na leczenie lenalidomidem i bortezomibem, badanie MM-002 dotyczyło chorych leczonych wcześniej co najmniej 2 terapiami, w tym lenalidomidem i bortezomibem, a mediana wcześniejszych linii leczenia w tych 3 badania była dużo wyższa niż w badaniu OPTIMISMM [5 vs 2 linie - dużo bardziej zaawansowani chorzy leczeni Pd w porównaniu z Pvd], z kolei badania dla bendamustyny prowadzone były w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytozym, tj. w 1 linii leczenia MM, z wyjątkiem badania Schey 2015, które było prowadzone u chorych z opornym lub nawrotowym MM wcześniej leczonych różnymi terapiami, bez wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej lenalidomidem) oraz brak wspólnego komparatora w odnalezionych badaniach i badaniu OPTIMISMM (w badaniach dla Pd komparatorem był deksametazonem, Pd w innym schemacie dawkowania lub pomalidomid w monoterapii, a dla bendamustyny melfalan z prednizonem /prednizolonem lub inny schemat z bendamustyną).

W analizie skuteczności przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności dla porównania P_{Vd} vs V_d z badania OPTIMISMM dla populacji ITT i subpopulacji pacjentów leczonych tymi terapiami w 2 linii oraz porównania D_{Vd} vs V_d z badania CASTOR dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych lenalidomidem (niezależnie od tego, w której linii stosowano D_{Vd} i V_d) oraz subpopulacji pacjentów leczonych D_{Vd} i V_d w 2 linii, którzy stosowali uprzednio schemat zawierający lenalidomid.

Nie przeprowadzono porównania pośredniego ze względu na:

- heterogeniczność analizowanych populacji: w badaniu OPTIMISMM włączono pacjentów, którzy stosowali uprzednio jedną do trzech linii leczenia, a w badaniu CASTOR pacjentów, u których stosowano co najmniej jedną linię,
- istotną różnicę w podawaniu bortezomibu i deksametazonu w badaniach: w badaniu OPTIMISMM pacjenci przyjmowali bortezomib i deksametazon przez cały okres trwania badania, natomiast w badaniu CASTOR pacjenci otrzymali 8 cykli V_d.

Mediana czasu obserwacji w badaniu OPTIMISMM wynosiła 15,9 miesiąca, natomiast w badaniu CASTOR - 7,4 miesiąca w publikacji głównej z badania (Palumbo 2016). Dostępne były także zaktualizowane wyniki badania CASTOR lub wyniki w subpopulacjach chorych - publikacja Spencer 2018 (mediana okresu obserwacji 19,4 mies.), publikacja Mateos 2020 (mediana okresu obserwacji 40,0 mies.), abstrakt Usmani 2018 (subpopulacja chorych leczonych wcześniej lenalidomidem, mediana okresu obserwacji 31,3 mies.), abstrakt Weisel 2019 (subpopulacja chorych leczonych wcześniej lenalidomidem, mediana okresu obserwacji 47,0 mies.).

W badaniu OPTIMISMM:

- mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w populacji pacjentów leczonych P_{Vd} i V_d w linii 2+ była równa 11,2 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz 7,1 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib z deksametazonem – ryzyko progresji lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie P_{Vd} (HR=0,61 [95%CI: 0,49; 0,77], p<0,0001);
- w subpopulacji pacjentów leczonych P_{Vd} i V_d w 2 linii, mediana PFS wynosiła 20,7 i 11,6 miesiąca odpowiednio w ramieniu P_{Vd} i V_d – ryzyko progresji lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie P_{Vd} (HR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,82], p=0,0027);
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response ratio*) był istotnie statystycznie większy w grupie P_{Vd} niż V_d (82,2% vs 50,0%, OR=5,02 [95%CI: 3,35; 7,52], p<0,0001, RD=0,32 [95%CI: 0,25; 0,40], p<0,0001, NNT_{15,9 m^{roz.}}=4 [95%CI: 3; 4]);
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie (VGPR+, ang. *very good partial response+*) był istotnie statystycznie większy w grupie P_{Vd} niż V_d (52,7% vs 18,3%, OR=5,0 [95%CI: 3,4; 7,4], p<0,0001, RD=0,34 [95%CI: 0,27; 0,42], p<0,0001, NNT_{15,9 m^{roz.}}= 3 [95%CI: 3; 4]).

W badaniu CASTOR:

- w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (linia 2+), mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 9,5 i 6,1 miesiąca w grupie

pacjentów przyjmujących daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (D∇d) oraz bortezomib z deksametazonem (∇d) – ryzyko progresji lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie D∇d (HR=0,40 [95%CI: 0,28; 0,58], $p<0,0001$);

- w subpopulacji pacjentów leczonych w 2 linii, którzy stosowali uprzednio schemat zawierający lenalidomid, mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 21,2 i 7,0 miesięcy w grupie pacjentów przyjmujących daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (D∇d) oraz bortezomib z deksametazonem (∇d) – ryzyko progresji lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie D∇d (HR=0,30 [95%CI: 0,11; 0,82], $p=0,01$);
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response ratio*) był istotnie statystycznie większy w grupie D∇d niż ∇d (96,4% vs 47,3%, OR=29,69 [95%CI: 8,84; 99,63], $p<0,0001$, RD=0,50 [95%CI: 0,39; 0,59], $p<0,0001$, NNT_{31,3 m^{ca.}} = 2 [95%CI: 2; 3]);
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie (VGPR+, ang. *very good partial response+*) był istotnie statystycznie większy w grupie D∇d niż ∇d (61,4% vs 18,8%, OR=6,91 [95%CI: 3,61; 13,21], $p<0,0001$, RD=0,43 [95%CI: 0,30; 0,55], $p<0,0001$, NNT_{31,3 m^{ca.}} = 3 [95%CI: 2; 4]).

W analizie bezpieczeństwa zestawiono wyniki dla punktów końcowych raportowanych w obu badaniach – dla porównania P∇d vs ∇d na podstawie populacji całkowitej badania OPTIMISM oraz porównania D∇d vs ∇d na podstawie populacji całkowitej badania CASTOR (ze względu na brak wyników dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem w badaniu CASTOR). W związku z powyższym bezpieczeństwo P∇d i D∇d oceniono w odmiennych populacjach chorych.

W badaniu OPTIMISM odsetek osób, które przerwały przyjmowanie któregośkolwiek leku ze schematu z powodu wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, odsetek osób ze zdiagnozowanym drugim nowotworem pierwotnym, częstość występowania trombocytopenii (stopnia 3-4) oraz częstość występowania obwodowej neuropatii czuciowej (stopnia 3-4) były porównywalne w grupie P∇d i grupie ∇d. Częstość występowania neutropenii (stopnia 3-4) oraz częstość występowania zakażeń (stopnia 3-4) była istotnie statystycznie większa w grupie P∇d niż ∇d.

W badaniu CASTOR odsetek osób, które przerwały leczenie z powodu wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, częstość występowania zakażeń (3-4 stopnia) oraz częstość występowania obwodowej neuropatii czuciowej (stopnia 3-4) były porównywalne w grupie D∇d i grupie ∇d. Odsetek osób ze zdiagnozowanym drugim nowotworem pierwotnym, częstość występowania neutropenii (stopnia 3-4) oraz częstość występowania trombocytopenii (stopnia 3-4) była istotnie statystycznie większa w grupie D∇d niż ∇d.

Wnioski

Mediany przeżycia wolnego od progresji w grupie pacjentów leczonych P∇d (11,2 i 20,7 miesiąca, odpowiednio linia 2+ oraz tylko 2 linia leczenia) oraz w grupie pacjentów otrzymujących D∇d (9,5 i 21,2 miesiąca, odpowiednio linia 2+ oraz tylko 2 linia leczenia),

odsetki pacjentów którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie PVd (82,2%, 2 i kolejne linie leczenia) oraz DVd (96,4%, 2 i kolejne linie leczenia) oraz odsetki pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie PVd (52,7%) oraz DVd (61,4%) są zbliżone. Akceptując ograniczenia porównania tych leków (m. in. heterogeniczność populacji, różnice w długości leczenia Vd, różne mediany okresu obserwacji) **można wnioskować o porównywalnej skuteczności obu schematów w leczeniu nawrotnego lub opornego szpiczaka plazmocytozy u pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem.**

Wprowadzenie finansowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanej w wytycznych zarówno polskich (najnowsze wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. (PGSz 2021), Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej/Polskiej Unii Onkologii z 2019 r. (PTOK/PUO 2019)), jak i zagranicznych (*The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology* z 2021 r. (EHA-ESMO 2021), *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021), *International Myeloma Working Group* z 2021 r. (IMWG 2021) i *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021)). Zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r., w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid preferowane jest stosowanie m.in. **pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem**, zarejestrowanego na podstawie badania Optimmism. Należy zaznaczyć, że ponad 70% chorych biorących udział w tym badaniu było opornych na lenalidomid, stąd **rekomendacja dla tej terapii w tej właśnie populacji chorych jest bardzo silna** (PGSz 2021).

Słowa kluczowe

pomalidomid, bortezomib, deksametazon, Pvd, szpiczak plazmocytowy, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych (w wieku 18 lat i powyżej) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej oraz obecnie stosowane i refundowane w Polsce schematy leczenia, jako komparator główny przyjęto daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, a jako komparatory dodatkowe - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz bendamustynę stosowaną w dowolnym schemacie.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ *Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021*).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], *Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza problemu decyzyjnego.* Warszawa, 2021. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dośrołi chorzy (wiek 18 lat i powyżej) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu
Interwencja (I)	pomalidomid (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd)
Komparator główny (C ₁)	<ul style="list-style-type: none"> daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd),
Komparatory dodatkowe (C ₂)	<ul style="list-style-type: none"> pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd), schematy oparte na bendamustynie
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), odsetek odpowiedzi na leczenie (wraz z odsetkami różnych typów odpowiedzi na leczenie), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie. <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgony, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, hematologiczne zdarzenia niepożądane, niehematologiczne zdarzenia niepożądane, występowanie drugiego nowotworu pierwotnego.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Na całym świecie szpiczak plazmocytozy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych, ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego (Szczeklik 2016, PTOK/PUO 2019) i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach niezaiamicznych (Jurczyszyn 2011, Kazandijan 2016). Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (ok. 1,2-1,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia) (PTOK/PUO 2019), 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. (Szczeklik 2016). Zachorowalność na szpiczaka plazmocytozy w Europie wynosi średnio 5,5 na 100 tys. osób rocznie (PTOK/PUO 2019) i jest związana z rasą: 1 nowy przypadek na 100 tys. osób pochodzenia azjatyckiego, 4 na 100 tys. osób rasy kaukaskiej, 8-10 na 100 tys. osób pochodzenia afrykańskiego (Jurczyszyn 2011).

Na całym świecie rocznie odnotowuje się 86 tys. nowych przypadków zachorowań na szpiczaka plazmocytozy (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 (Becker 2011). Ponadto, w innych badaniach wykazano, że szpiczak plazmocytozy częściej występuje w afro-karaibskich grupach etnicznych w porównaniu z rasą kaukaską (BCSH/UKMF 2014). 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 zaangażowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą częściowo wyjaśniać rosnący w ciągu ostatnich kilku dekad wskaźnik zapadalności (Becker 2011). W ostatniej dekadzie zaobserwowano znaczną poprawę wskaźników przeżycia dla całej populacji najprawdopodobniej ze względu na dostęp do skutecznych opcji terapeutycznych zaczynając od autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (Kazandijan 2016).

W Stanach Zjednoczonych rocznie na szpiczaka plazmocytozy zapada średnio 20 tys. osób, a umiera 10 tys. osób (Ailawadhi 2012). Według najnowszych danych *The American Cancer Society* (ACS Statistics) oraz *National Cancer Institute* (NCI SEER) zachorowalność na szpiczaka plazmocytozy w 2020 roku szacuje się na poziomie 32 270 nowych przypadków zachorowań (1,8% wszystkich nowych zachorowań na raka) oraz śmiertelność na poziomie 12 830 zgonów (2,1% wszystkich zgonów z powodu raka). Szpiczak plazmocytozy jest najczęściej rozpoznawany u osób w wieku 65-74 lat (mediana wieku chorych w momencie rozpoznania szpiczaka wynosi 69 lat) (NCCN 2021). Szpiczak plazmocytozy jest bardzo rzadki

u pacjentów w wieku poniżej 30 r.ż.; występuje bowiem z częstotnością około 0,02-0,3%, częściej u mężczyzn niż u kobiet. W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka plazmocytoowego 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) (Ailawadhi 2012).

Częstość występowania szpiczaka plazmocytoowego 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 (Harousseau 2010). 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 (Becker 2011).

Roczna zapadalność na szpiczaka plazmocytoowego 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 (BCSH/UKMF 2014).

W 2009 roku szpiczak stanowił w Polsce drugą pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobę nowotworową układu chłonnego u dorosłych (KRN - PCM).

Zgodnie z raportem NFZ w 2016 r. w systemie płatnika publicznego w Polsce odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego (osób, w przypadku których od 2008 r. nie odnotowano udzielenia świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytoowego, a dla których w latach 2016-2018 odnotowano co najmniej dwa takie świadczenia). Była to wartość nieznacznie wyższa niż w latach 2014-2015. Struktura demograficzna pacjentów w latach 2014-2016 utrzymywała się na podobnym poziomie - wśród rozpoznanych pacjentów nieznacznie przeważały kobiety (ok. 55%) i osoby powyżej 65. roku życia (ok. 60%). Udział pacjentów w wieku powyżej 75. roku życia wynosił blisko 30%. Należy jednak zauważyć, że odniesienie liczby pacjentów do liczby ludności wskazuje, że w przypadku osób powyżej 65. roku życia szpiczak plazmocytoowy występował częściej u mężczyzn. Dodatkowo, liczba rozpoznanych pacjentów powyżej 40. roku życia w przeliczeniu na 100 tys. ludności wzrastała w latach 2014-2016, w szczególności w przypadku mężczyzn powyżej 75. roku życia (NFZ Raport 2019).

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. 0,95% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2018 roku wyniosła 1583 nowych zachorowań, w tym 806 nowych zachorowań u kobiet i 777 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 0,96% i 0,93% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,06 i 4,19, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,76 i 2,35 (patrz Tab. 3) (KRN). Liczbę nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono w Tab. 2.

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 434 zgonów w roku 2018 (1,41% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 760 zgonów kobiet i 674 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,65% i 1,22% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,83 i 3,63, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,41 i 1,85 (patrz Tab. 3) (KRN). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań oraz liczbę zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN).

Tab. 2. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce (KRN).

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
2018	1583	1434

Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce w podziale na płeć chorych (KRN).

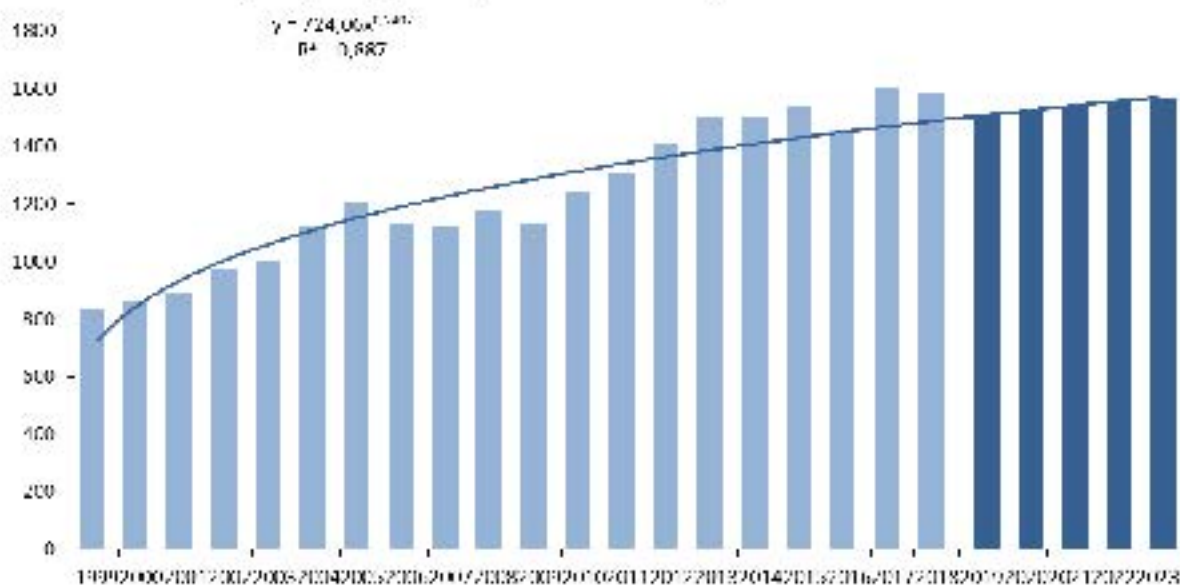
Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W ^o)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W ^o)	Ryzyko skumulowane
Mężczyźni								
1999	373	1,99	1,58	0,20	356	1,89	1,51	0,20
2000	408	2,17	1,70	0,21	429	2,28	1,78	0,23
2001	409	2,18	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
2018	777	4,18	2,28	0,28	674	3,63	1,85	0,22
Kobiety								

Rok	Liczba chorowai	Wsp6czynn timerowy	Wsp6czynn timerowy (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba gon6w	Wsp6czynn timerowy	Wsp6czynn timerowy (W*)	Ryzyko skumulowane
1999	456	2,30	1,42	0,19	406	2,04	1,22	0,16
2000	455	2,29	1,34	0,17	446	2,24	1,26	0,17
2001	484	2,44	1,40	0,18	469	2,36	1,32	0,17
2002	538	2,73	1,54	0,19	557	2,83	1,47	0,19
2003	540	2,74	1,50	0,19	520	2,64	1,35	0,17
2004	593	3,01	1,61	0,20	574	2,91	1,40	0,17
2005	604	3,07	1,66	0,21	564	2,86	1,43	0,19
2006	602	3,06	1,64	0,21	605	3,07	1,47	0,18
2007	607	3,08	1,60	0,20	582	2,95	1,41	0,17
2008	613	3,11	1,62	0,20	563	2,86	1,30	0,16
2009	629	3,19	1,64	0,21	637	3,23	1,49	0,18
2010	677	3,41	1,70	0,21	611	3,08	1,33	0,17
2011	652	3,28	1,62	0,20	600	3,02	1,31	0,16
2012	765	3,85	1,82	0,23	661	3,32	1,39	0,17
2013	796	4,01	1,95	0,24	612	3,08	1,25	0,14
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
2018	806	4,06	1,76	0,23	760	3,83	1,41	0,17

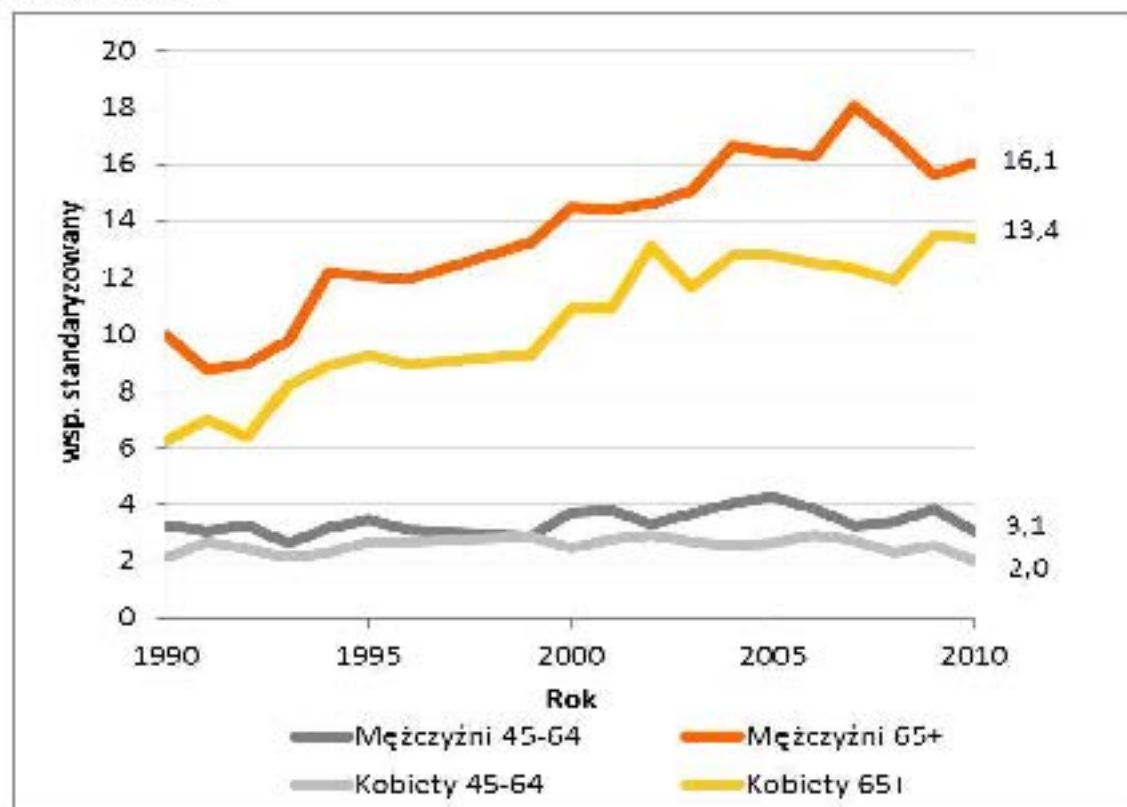
* populacja swiata.

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 1999-2018 w Polsce oraz przewidywaną liczbą chorych i zgonów w latach 2019-2023 - patrz poniższe rysunki, zachorowalność i umieralność na szpiczaka plazmocytozy wzrasta. Większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia). Ryzyko zachorowania na nowotwór wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając w ósmej dekadzie życia najwyższą wartość (około $20/10^5$ u mężczyzn i około $15/10^5$ u kobiet). W latach 1990-2010 trend zachorowalności na szpiczaka plazmocytozy wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) charakteryzuje się niewielkim wzrostem - patrz Rys. 3. Większość zgonów z powodu szpiczaka plazmocytozy występuje u osób starszych (80% zgonów u mężczyzn i 90% u kobiet po 60 roku życia). Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia (ponad $25/10^5$ u mężczyzn i około $18/10^5$ u kobiet). Umieralność z powodu szpiczaka plazmocytozy wśród osób w średnim wieku (45.-64. r. z.) utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci (patrz Rys. 4). W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65. r.z.) u obu płci obserwuje się wzrost zachorowalności i umieralności (KRN - PCM C90).

Rys. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN) oraz przewidywana liczba chorych w latach 2019-2023 w Polsce.



Rys. 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN -PCM C90).



Według danych NFZ liczebności pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z rozpoznaniem głównym w 2017 roku wynosiła 9 190, a z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym - 10 027 (10 452 w 2018 roku). Dane NFZ dotyczące liczebności populacji ze szpiczakiem plazmocytowym w latach 2012-2017 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 4. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne) na podstawie danych NFZ (ADTMiT AWA Darzalex 2018).

ICD-10	2012	2013	2014	2015	2016	2017
C90.0	6 494	6 933	7 737	8 354	8 814	9 190

Tab. 5. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne bądź współistniejące) na podstawie danych NFZ (ADTMiT AWA Kyprolis 2018, ADTMiT AWA Kyprolis 2020).

ICD-10	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
C90.0	7 320	7 777	8 558	9 154	9 548	10 027	10 452

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do wskazanej w programie lekowym subpopulacji chorych. Wielkość docelowej populacji chorych ustalono w oparciu o badanie ankietowe.

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu B (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w rozpoznaniu C90.0 są następujące substancje czynne:

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd),
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd),
- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd),
- karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd),

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.) w ramach katalogu C. (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne:

- bortezomib, m. in. w szpiczaku plazmocytowym (C.90.0) zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej,
- bendamustyna, m. in. w szpiczaku plazmocytowym (C.90.0) w drugiej i następnych liniach leczenia

oraz:

- bleomycyna,
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- cytarbaina,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- ifosfamid,
- melfalan,
- pleryksafor,

- winkrystyna.

W ramach katalogu A1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) obecnie ze środków publicznych finansowany jest m.in. deksametazonem we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją, tj. w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.).

Poszczególne preparaty refundowane w rozpoznaniu C90.0, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDAKTOWANE] Pomalidomid (Imnovid®) w leczeniu chorych z nowotworem lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzenia kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy (wiek 18 lat i powyżej) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Interwencja:

- pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (P\vd) w dawkowaniu zgodnym z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego (Imnovid ChPL; opis dawkowania zgodny z ChPL przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego).

Komparatory:

- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (D\vd) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Darzalex ChPL; opis dawkowania zgodny z ChPL przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego),
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) w dawkowaniu zgodnym Charakterystyką Produktu Leczniczego (Imnovid ChPL),
- schematy leczenia oparte na bendamustynie niezależnie od dawkowania.

Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odsetek odpowiedzi na leczenie (wraz z odsetkami różnych typów odpowiedzi na leczenie),
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zgony,

- powazne zdarzenia niepozadane,
- hematologiczne zdarzenia niepozadane,
- zdarzenia niepozadane powodujace przerwanie leczenia,
- niehematologiczne zdarzenia niepozadane,
- wystepowanie drugiego nowotworu pierwotnego.

Rodzaj badan:

Do analizy **efektywnosci klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywnosci praktycznej** poszukiwano badan przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w analizowanej populacji chorych. W przypadku oceny efektywnosci praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczajacych odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **badan/opracowan wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badan pierwotnych.

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

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

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujace kryteria:

- pogladowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostepne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badan),
- badania dotyczace jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszace się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujace różne dawki lub różne schematy leczenia pomalidomidem,

- badania oceniające stosowanie pomalidomidu i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,
- badania, w których liczebność populacji była mniejsza niż 10,
- brak publikacji pełnotekstowej.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 26 lutego 2021 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 26 lutego 2021 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 26 lutego 2021 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 26 lutego 2021 r.

Dodatkowo w celu odnalezienia doniesień konferencyjnych (2017-2021) nieindeksowanych w wyżej wymienionych bazach danych przeszukiwano strony internetowe (dostęp 03 marca 2021 r.):

- <http://www.bloodjournal.org/?sso-checked=true> (*American Society of Hematology, ASH*)
- <https://ascopubs.org/journal/jco> (*American Society of Clinical Oncology, ASCO*),
- <https://journals.lww.com/hemasphere/pages/default.aspx> (*European Hematology Association, EHA*).

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 (dostęp 03 marca 2021 r.) w tym:

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

3.3 Strategie wyszukiwania badañ

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 26 lutego 2021 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (D.M./W.W., E.W.). W procesie wyszukiwania badañ klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8, Tab. 9 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badañ pierwotnych, opracowañ wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badañ oceniających efektywność praktyczną pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

W niżej przedstawionych strategiach dla Pvd poza pomalidomidem i chorobą dodano również słowo kluczowe bortezomib w celu odróżnienia od wcześniej badanego schematu (Pd) oraz zawężenia wyników wyszukiwania w bazach PubMed i Embase. W tych samych bazach zastosowano również ograniczenie dotyczące typów poszukiwanych badañ ze względu na dużą ilość trafieñ. W bazach *the Cochrane Library* i CRD ze względu na małą liczbę trafieñ nie zastosowano dodatkowych ograniczeñ.

Ze względu na brak badañ bezpośrednio porównujących stosowanie Pvd z wybranymi komparatorami (Tab. 1), zaprojektowano strategie wyszukiwania: Tab. 10, Tab. 11, Tab. 12, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz *the Cochrane Library* w celu odnalezienia badañ oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wybranych komparatorów w celu zidentyfikowania badañ do przeprowadzenia ewentualnego porównania pośredniego. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Jak wyżej, ze względu na dużą ilość trafieñ, w bazach PubMed i Embase zastosowano ograniczenie do typu poszukiwanych badañ (randomizowane badania kliniczne).

W strategiach wyszukiwania badañ zarówno dla interwencji, jak i komparatorów nie uwzględniono specyficznych kryteriów włączenia do programu lekowego.

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

3.3.1 Strategie wyszukiwania badañ dla interwencji

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 26.02.2021 r.

Klasyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Multiple Myeloma [Mesh]	42 096
#2	Multiple Myeloma [tw]	53 158
#3	#1 OR #2	53 692
#4	pomalidomide [NM]	434
#5	pomalidomide [tw]	836

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#6	#4 OR #5	836
#7	bortezomib[NM]	5 884
#8	bortezomib[tw]	9 431
#9	#7 OR #8	9 431
#10	#3 AND #6 AND #9	242
#11	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]	1 436 285
#12	((systematic review [ti] OR systematic literature review [ti] OR systematic scoping review [ti] OR systematic narrative review [ti] OR systematic qualitative review [ti] OR systematic evidence review [ti] OR systematic quantitative review [ti] OR systematic meta-review [ti] OR systematic critical review [ti] OR systematic mixed studies review [ti] OR systematic mapping review [ti] OR systematic cochrane review [ti] OR systematic search and review [ti] OR systematic integrative review [ti]) NOT comment [pt] NOT (protocol [ti] OR protocols [ti]) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev [ta] AND review [pt]) OR systematic review [pt]^	181 380
#13	effective* [tw]	2 074 402
#14	real [tw] AND world [tw]	55 521
#15	practic* [tw]	1 495 087
#16	retrospective [tw]	1 058 112
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	4 270 100
#18	#11 OR #12 OR #17	5 380 277
#19	#10 AND #18	124

^ na podstawie *Search Strategy Used to Create the PubMed Systematic Reviews Filter*. https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 26.02.2021 r.]

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 26.02.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	multiple myeloma'/exp OR multiple myeloma'	92 050
#2	'pomalidomide'/exp	3 700
#3	Pomalidomide	3 867
#4	#2 OR #3	3 867
#5	bortezomib'/exp	31 897
#6	Bortezomib	33 015
#7	#5 OR #6	33 015
#8	#1 AND #4 AND #7	1 905

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#9	'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	1 947 713
#10	'review' /exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis' /exp OR 'systematic review' /exp	3 085 906
#11	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'	320 627
#12	#10 AND #11	253 818
#13	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	380 849
#14	#12 OR #13	464 965
#15	effective*	2 917 286
#16	real AND world	112 085
#17	'retrospective study' /de	1 039 457
#18	Practical	321 840
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	4 154 598
#20	#9 OR #14 OR #19	5 845 277
#21	#8 AND #20	1 083
#22	#21 AND [embase] /lim	1 076

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 26.02.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 610
#2	Multiple Myeloma	5 188
#3	#1 OR #2	5 188
#4	Pomalidomide	334
#5	#3 AND #4	277
#6	#5 in Clinical Trials	276
#7	#5 in Cochrane Reviews	1

Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 26.02.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH DESCRIPTOR Multiple myeloma EXPLODE ALL TREES	180
#2	Multiple myeloma [any field]	231
#3	#1 OR #2	231
#4	Pomalidomide [any field]	7
#5	#3 AND #4	6

3.3.2 Strategie wyszukiwania badań dla komparatorów

Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 26.02.2021 r

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Multiple Myeloma [Mesh]	42 096
#2	Multiple Myeloma [tw]	53 158
#3	#1 OR #2	53 692
#4	pomalidomide [NM]	434
#5	pomalidomide [tw]	836
#6	#4 OR #5	836
#7	daratumumab [NM]	380
#8	daratumumab [tw]	836
#9	#7 OR #8	836
#10	Bendamustine Hydrochloride [NM]	842
#11	bendamustin* [tw]	1 435
#12	#10 OR #11	1 435
#13	#6 OR #9 OR #12	2 987
#14	#3 AND #13	1 304
#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]	1 436 285
#16	#14 AND #15	244

Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 26.02.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'multiple myeloma' /exp OR 'multiple myeloma'	92 050
#2	'pomalidomide' /exp	3 700
#3	Pomalidomide	3 867
#4	#2 OR #3	3 867
#5	'daratumumab' /exp	2 866
#6	Daratumumab	2 995
#7	#5 OR #6	2 995
#8	'bendamustine' /exp	7 026
#9	bendamustin*	7 395
#10	#8 OR #9	7 395
#11	#4 OR #7 OR #10	13 116
#12	#1 AND #11	5 290
#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	1 947 713
#14	#12 AND #13	1 528

#15	#14 AND [embase]lim	1 501
-----	---------------------	-------

Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy *The Cochrane Library*, dane na dzień 26.02.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 610
#2	Multiple Myeloma	5 188
#3	#1 OR #2	5 188
#4	Pomalidomide	334
#5	Daratumumab	305
#6	MeSH descriptor: [Bendamustine Hydrochloride] explode all trees	122
#7	Bendamustine	697
#8	#6 OR #7	697
#9	#4 OR #5 OR #8	1 288
#10	#3 AND #9	579
#11	#10 in Clinical Trials	577
#12	#10 in Cochrane Reviews	1
#13	#10 in Cochrane Protocols	1

3.4 Selekcja informacji

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

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

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (K.B., E.W.).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) oraz COCHRANE (Higgins 2011), natomiast opracowania wtórne przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 13.3, 13.4, 13.5).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:

- o wyzszosci wnioskowanej technologii nad technologiä opcjonalnä,
 - o równowazności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - o wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
 - charakterystyki grupy osób badanych,
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
 - wskazania źródeł finansowania badania,
 - liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
 - okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 13.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- 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, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). 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 uzyskaó jeden dodatkowy niekorzystny punkt koñcowy/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.

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

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010. Wykresu *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego leczenia szpiczaka plazmocytowego, u pacjentów wcześniej leczonych lenalidomidem, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z data odcięcia 26 lutego 2021 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Do dnia 26 lutego 2021 r. zidentyfikowano 2 opracowania wtórne oceniające stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanej populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w porównaniu z innymi schematami leczenia, spełniające kryteria włączenia (patrz rozdz. 3.1).

Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.1.1.

Listę włączonych i wyłączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziałach 13.5 i 13.7.

Tab. 13. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Arcuri 2021	Ocena nowych interwencji w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy	Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym	Nowe interwencje w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy w porównaniu ze schematami zawierającymi lenalidomid lub bortezomib	Badania RCT fazy III	<ul style="list-style-type: none"> • PFS; • OS.
CADTH 2019	Analiza kliniczna dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem	Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 schemat leczenia (w tym lenalidomid)	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd)	Badania RCT opublikowane lub nieopublikowane, abstrakty konferencyjne	<ul style="list-style-type: none"> • PFS; • OS; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane; • zgony.

Tab. 14. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia I ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Arcuri 2021	PubMed i Cochrane z datą odcięcia 21 grudnia 2020 r.	Tak/tak/tak	18 badań, w tym 1 dla Pvd vs Vd (OPTIMISMM)	<u>Pvd vs Vd, OPTIMISMM:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: HR=0,61 [95%CI: 0,49; 0,76], p<0,05; • OS: HR=0,98 [95%CI: 0,73; 1,32], p=ns; 	Zgodnie z wnioskami autorów ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio nowe

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów / opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				<ul style="list-style-type: none"> • poważne ZN: RR=1,35 [95%CI: 1,14; 1,61], p<0,05. 	<p>terapię, opracowanie narzędzia, które pośrednio porównuje te terapie i może pomóc lekarzom w określaniu priorytetów w niektórych schematach względem innych. Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dla schematu PwD w porównaniu z analizowanymi komparatorami.</p>
CADTH 2019	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library z datą odcięcia 1 sierpnia 2019 r.	Tak/tak/tak	1 badanie dla PwD vs Vd (OPTIMISMM), 5 badań włączonych do metaanalizy sieciowej, w tym badania OPTIMISMM i CASTOR)	<p><u>PwD vs Vd, OPTIMISMM:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: HR=0,61 [95%CI: 0,49; 0,77], p<0,0001 (przedłużona obserwacja: HR=0,62 [95%CI: 0,50; 0,76], p<0,001); • OS: HR=0,98 [95%CI: 0,73; 1,32], p=ns (przedłużona obserwacja: HR=0,91 [95%CI: 0,70; 1,18], p=ns); • ORR: OR=5,02 [95%CI: 3,35; 7,52], p<0,001; • czas do kolejnej linii leczenia: HR=0,42 [95%CI: 0,33; 0,54], p<0,001; • PFS po kolejnej linii leczenia: HR=0,76 [95%CI: 0,56; 0,99], p<0,04; • czas do progresji: HR=0,57 [95%CI: 0,45; 0,72], p<0,05; • czas do niepowodzenia leczenia: HR=0,54 [95%CI: 0,44; 0,65], p<0,05; • jakość życia: brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w każdym punkcie czasowym; 	<p>Przeprowadzona analiza HTA przyczyniła się do wydania pozytywnej warunkowej rekomendacji refundacyjnej dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. CADTH w warunkowo rekomenduje finansowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.</p>

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów / opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				<ul style="list-style-type: none"> • poważne ZN: 57,2% vs 42,2%; • ZN stopnia 3-4: 90,3% vs 70,4%; • ZN związane z leczeniem: 96,0% vs 83,7%; • ZN st. 3-4 związane z leczeniem: 77,3% vs 46,7%; • ZN powodujące przerwanie leczenia: 11,2% vs 18,5%; • zgony: 9,7% vs 4,4%; • zgony związane z leczeniem: 2,1% vs <1%; • neutropenia st. 3-4: 41,7% vs 8,5%; • trombocytopenia st. 3-4: 27,3% vs 29,3%; • anemia st. 3-4: 14,0% vs 14,1%; • neuropatia obwodowa st. 3-4: 8,3% vs 4,4%; • zaparcia st. 3-4: 2,5% vs <1%; • zmęczenie st. 3-4: 8,3% vs 3,7%; • biegunka st. 3-4: 7,2% vs 3,3%; • zapalenie płuc st. 3-4: 11,5% vs 6,3%; • hipokaliemia st. 3-4: 6,1% vs 4,1%; • hiperglikemia st. 3-4: 9,0% vs 5,2%; • omdlenie st. 3-4: 5,0% vs 2,2%; <p><u>DVd vs PVD, druga linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: HR=0,42 [95%CI: 0,25; 0,71], p<0,05; • OS: HR=0,52 [95%CI: 0,23; 1,14], p=ns; <p><u>DVd vs PVD, subpopulacja chorych leczonych wcześniej lenalidomidem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: HR=0,64 [95%CI: 0,43; 0,98], p<0,05. 	

4.1.1 Ocena jakości opracowań wtórnych

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

- Kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- Selekcji badań,
- Jakości badań,
- Wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane jest nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu, brakiem uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu oraz brakiem przeprowadzenia badania dotyczącego błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówienia jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu.

Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Ocena jakosci badan wtornych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakosci badan wtornych	Arcuri 2021	CADTH 2019
1. Czy pytania badawcze i kryteria wtlaczenia do przeglądu zawieraly elementy PICO?	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	brak informacji
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisaćli włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisaćli źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	tak
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezы dowodów?	nie	nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniły ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania /omawiania wyników przeglądu?	nie	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak
Ogólna ocena	krytycznie niska	krytycznie niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem z wybranymi komparatorami (patrz Tab. 1) 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. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych (dla interwencji) przedstawiono poniżej (Rys. 5).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo Pvd nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranymi komparatorami. Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w populacji chorych (w wieku 18 lat i więcej) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali jeden do trzech schematów leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid (badanie OPTIMISM).

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego z wybranymi komparatorami (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, schematy oparte na bendamustynie) przeprowadzono przegląd systematyczny korzystając z uprzednio zaprojektowanych strategii wyszukiwania (patrz rozdział 3.3.2). Odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne (badanie MM-003, badanie MM-002 i badanie CASTOR) oraz cztery publikacje (Leleu 2013, Ponisch 2002, Ponisch, 2006, Schey 2015). Dane dotyczące analizowanej interwencji w odnalezionych badaniach/publikacjach, jak również komparatorów oraz badanych populacji, w których przeprowadzono badania, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Zestawienie odnalezionych badań/publikacji dla analizowanej interwencji oraz komparatorów wybranych w niniejszej analizie.

Badanie/publikacja	Interwencja	Komparator	Populacja
badanie CASTOR	daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd)	bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd)	chorzy z nawrotowym lub nawrotowym i opornym MM, u których stosowano co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia
badanie MM-003	pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)	deksametazon (d)	chorzy z nawrotowym lub opornym MM, bez odpowiedzi na leczenie bortezomibem i lenalidomidem
badanie MM-002	pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)	pomalidomid (P)	chorzy z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomidem i bortezomibem)
publikacja Leleu 2013*	pomalidomid podawany przez 21 dni w cyklu 28-dniowym + deksametazon (Pd)	pomalidomid podawany przez 28 dni w cyklu 28-dniowym + deksametazon (Pd)	chorzy z nawrotowym MM, którzy otrzymali co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia, opomi na leczenie lenalidomidem i bortezomibem
publikacje Ponisch 2002	bendamustyna w skojarzeniu z prednizolonem	melfalan w skojarzeniu z prednizolonem	chorzy z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym (1 linia leczenia)
publikacja Ponisch 2006	bendamustyna w skojarzeniu z prednizolonem	melfalan w skojarzeniu z prednizolonem	chorzy z nowo zdiagnozowanym MM, nieleczeni wcześniej (1 linia leczenia)
publikacja Schey 2015**	bendamustyna w dawce 60 mg/m ² w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem	bendamustyna w dawce 100 mg/m ² w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem	chorzy z nawrotowym lub opornym MM

MM - szpiczak plazmocytowy; * porównywanie różnych schematów dawkowania pomalidomidu; ** porównywanie różnych dawek bendamustyny.

Badania MM-003, MM-002 to badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem (MM-003) i pomalidomidem (MM-002). Badanie Leleu 2013 to badanie porównujące stosowanie różnych schematów dawkowania pomalidomidu w schemacie z deksametazonem. Nie zidentyfikowano badań oceniających stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (patrz Tab. 16).

Nie odnaleziono również badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z bendamustyną stosowaną w schemacie. Dla schematów opartych na bendamustynie zidentyfikowano dwa randomizowane badania oceniające stosowanie bendamustyny w skojarzeniu ze steroidem (prednizolem lub prednizolonem, odpowiednio Ponisch 2006 i Ponisch 2002) oraz jedno, w którym interwencją stanowił schemat oparty na bendamustynie w połączeniu z talidomidem i deksametazonem (Schey 2015).

W związku z powyższym badania MM-003, MM-002, Leleu 2013, Ponisch 2006, Ponisch 2002, Schey 2015 nie zostały włączone do analizy.

Przeprowadzenie porównania pośredniego z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i bendamustyną w dowolnym schemacie na podstawie odnalezionych badań było niemożliwe ze względu na różnice w analizowanej populacji w porównaniu z wnioskowaną (badania Leleu 2013 i MM-003 dotyczyły populacji opornej na leczenie lenalidomidem i bortezomibem, badanie MM-002 dotyczyło chorych leczonych wcześniej co najmniej 2 terapiami, w tym lenalidomidem i bortezomibem, a mediana wcześniejszych linii leczenia w tych 3 badaniach była dużo wyższa niż w badaniu OPTIMISMM [5 vs 2 linie - dużo bardziej zaawansowani chorzy leczeni Pd w porównaniu z Pvd], z kolei badania dla bendamustyny prowadzone były w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, tj. w 1 linii leczenia MM, z wyjątkiem badania Schey 2015, które było prowadzone u chorych z opornym lub nawrotowym MM wcześniej leczonych różnymi terapiami, bez wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej lenalidomidem) oraz brak wspólnego komparatora w odnalezionych badaniach i badaniu OPTIMISMM (w badaniach dla Pd komparatorem był deksametazon, Pd w innym schemacie dawkowania lub pomalidomid w monoterapii, a dla bendamustyny melfalan z prednizolem/prednizolonem lub inny schemat z bendamustyną).

Badanie CASTOR to randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w porównaniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z Vd w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia. Możliwe jest porównanie wyników z badania OPTIMISMM i CASTOR ze względu na wspólny komparator (Vd) oraz dostępne wyniki z badania CASTOR dla subpopulacji chorych uprzednio leczonych lenalidomidem. Ze względu na podobne wskazania do stosowania obu schematów leczenia, Dvd stanowi technologię, która będzie zastępowana przez Pvd w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Wybór Dvd jako komparatora w niniejszej analizie jest więc zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego zakwalifikowano dwa badania, w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie Pvd z Vd (OPTIMISMM),

- 1 badanie porównujące stosowanie D₂Vd z Vd (CASTOR).

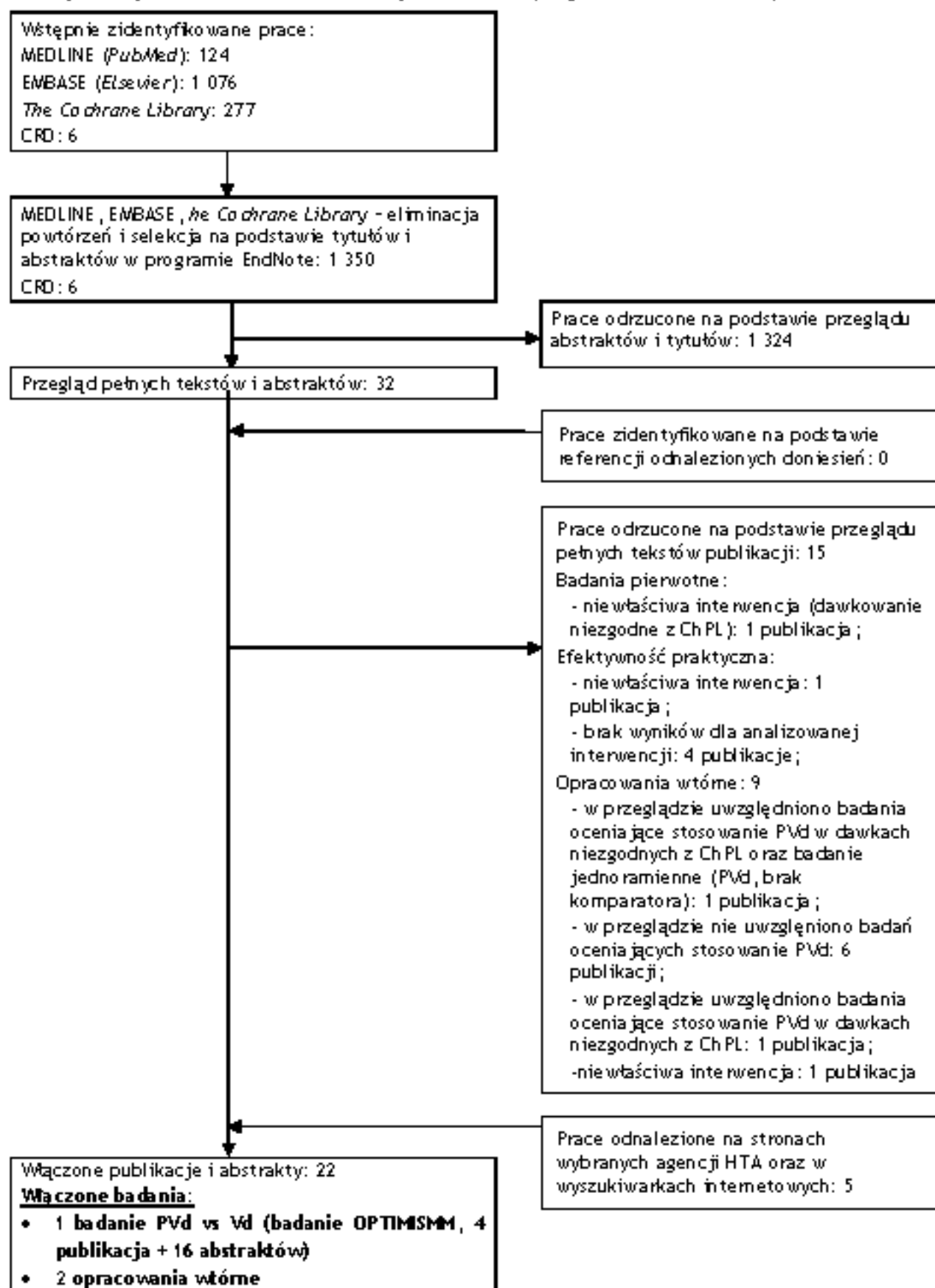
W ramach wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, wcześniej leczonych lenalidomidem.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

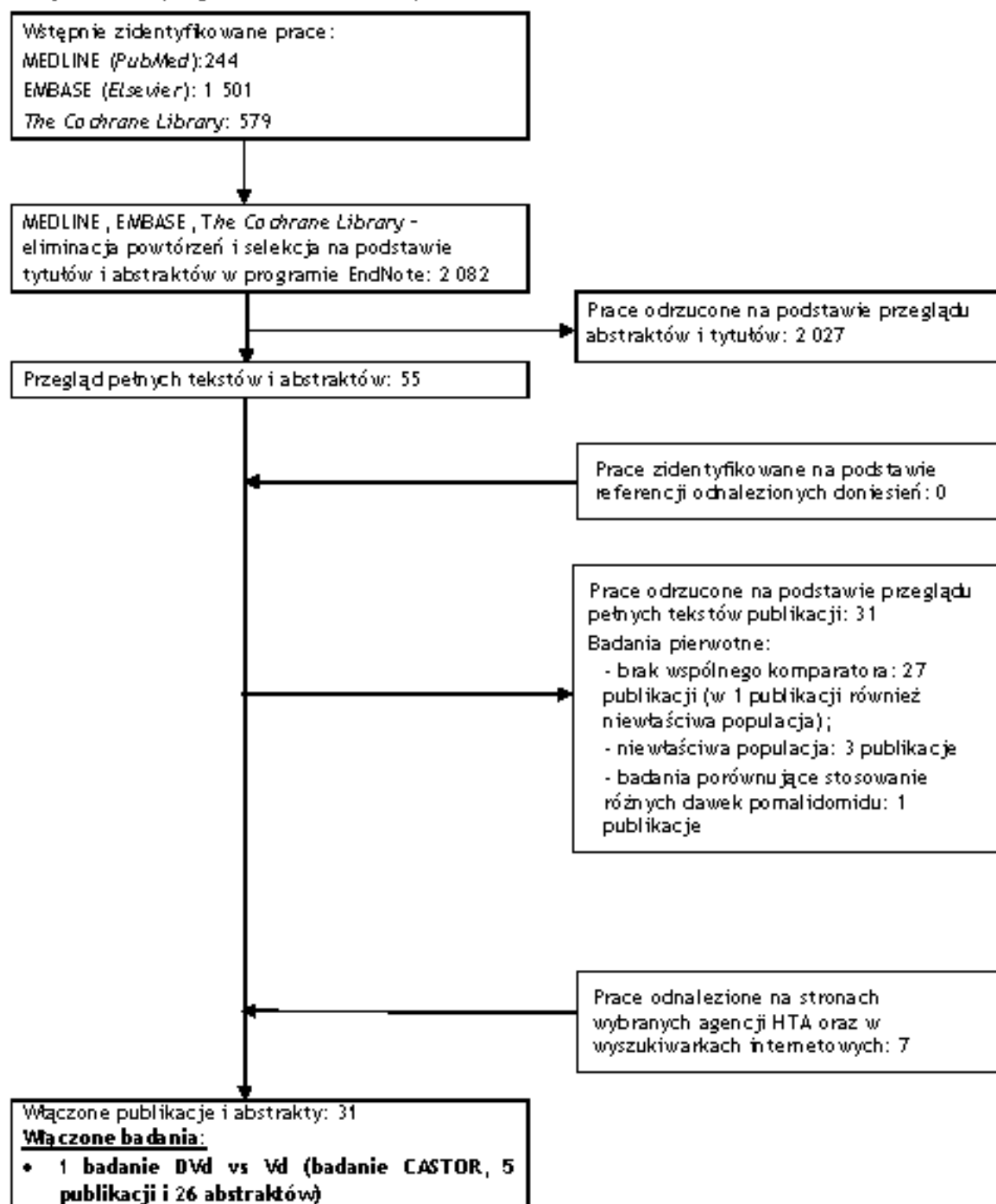
Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.5.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.7.

Rys. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla pomalidomidu w analizowanym wskazaniu (diagram AUOROM/PRISMA).



Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla potencjalnych komparatorów (diagram AUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (P_{VD}) w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (V_D) (badanie OPTIMISMM) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali jeden do trzech schematów leczenia, w tym dwa lub więcej cykli leczenia lenalidomidem, u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania lub po ostatnim schemacie leczenia.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie P_{VD} z którymkolwiek z wybranych komparatorów (patrz Tab. 1), a także badań umożliwiających porównanie pośrednie z komparatorami dodatkowymi (pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i bendamustyną w dowolnym schemacie). Zidentyfikowano natomiast badanie CASTOR oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z V_D w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Z badania tego dostępne są wyniki dla subpopulacji chorych uprzednio leczonych lenalidomidem i stąd badanie to włączono w celu przeprowadzenia porównania z P_{VD}.

Włączone do analizy badania to międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badania III fazy.

Pacjentów w badaniu OPTIMISMM randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia P_{VD} lub ramienia kontrolnego (V_D) oraz stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:

- wiek (pacjenci w wieku ≤ 75 lat lub w wieku > 75 lat),
- liczba wcześniej stosowanych schematów leczenia (jeden lub > 1),
- stężenie mikroglobulin B₂ podczas badania przesiewowego ($< 3,5$ mg/l; 3,5-5,5 mg/l lub $> 5,5$ mg/l).

W badaniu CASTOR pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia D_{VD} lub ramienia kontrolnego (V_D) oraz stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:

- stadium zaawansowania choroby zgodnie z Międzynarodowym Systemem Stopniowania (ISS, *International Staging System*) podczas badania przesiewowego (I, II, lub III, gdzie wyższe stopnie wskazują na poważniejszą chorobę),
- liczba wcześniej stosowanych schematów leczenia (1, 2-3, lub > 3),
- wcześniejsze leczenie bortezomibem (tak lub nie).

Wszyscy pacjenci bez względu na ramię badania, dostawali bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem, przy czym w badaniu CASTOR chorzy otrzymali tylko 8 cykli V_D (w obu ramionach). Bortezomib, w dawce $1,3 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała, podawano dożylnie w 1, 4, 8 i 11 dniu w cyklach od 1 do 8 (CASTOR i OPTIMISMM) oraz w 1 i 8 dniu w cyklu 9 i kolejnych (tylko badanie OPTIMISMM). W badaniu OPTIMISMM, deksametazon przyjmowano doustnie w dawce 20 mg w przypadku pacjentów w wieku ≤ 75 lat lub 10 mg w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat, w dniach: 1,2,4,5,8,9,11 i 12 w cyklach od 1 do 8 i w dniach: 1, 2, 8, 9 w cyklu 9 i kolejnych. Natomiast w badaniu CASTOR, deksametazon podawano doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 (całkowita dawka w cyklu - 160 mg) 8 kolejnych

cykli, w kt6rych podawano bortezomib. Dawka deksametazonu w badaniu CASTOR mogla byc zmniejszona do 20 mg raz w tygodniu u pacjent6w powyzej 75 r.z., pacjent6w z BMI (wskaźnik masy ci6ła, ang. *body-mass index*) mniejszym niź 18,5 lub u pacjent6w, kt6rzy mieli wczesniej skutki uboczne zwi6zane z terapi6 glukokortykoidem. W badaniu CASTOR pacjenci otrzymali do 8 cykli bortezomibu i deksametazonu. Dodatkowo, w ramieniu Pvd (badanie OPTIMISM) i Dvd (badanie CASTOR) pacjenci przyjmowali odpowiednio pomalidomid i daratumumab. Pomalidomid podawano doustnie w dawce 4 mg w dniach od 1 do 14 w kaźdym cyklu 21-dniowym. Daratumumab podawano dożylnie w dawce 16 mg/kg masy ci6ła raz w tygodniu (1, 8 i 15 dzień) w cyklach od 1 do 3 (cykle 21-dniowe i raz na 3 tygodnie (dzień 1) w cyklach od 4 do 8 (cykle 21-dniowe), a nast6pnie raz na 4 tygodnie (cykle 28-dniowe) do momentu wycofania zgody z badania lub wyst6pienia niedopuszczalnej toksyczn6sci.

W badaniach OPTIMISM i CASTOR ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeñstwa w populacji wszystkich pacjent6w, kt6rzy otrzymali co najmniej jedn6 dawkę leczenia. Dodatkowo w badaniu CASTOR zdefiniowano populację pacjent6w, u kt6rych moźna ocenić odpowiedź na leczenie, jako pacjent6w z chorob6 mierzaln6 na pocz6tku badania lub podczas badania przesiewowego, kt6rzy otrzymali co najmniej jedn6 dawkę leczenia oraz mieli co najmniej jedn6 ocenę choroby po wizycie pocz6tkowej (po rozpocz6ciu badania).

Mediana czasu obserwacji w badaniu OPTIMISM wynosiła 15,9 miesi6ca, natomiast w badaniu CASTOR w publikacji g6wnej z badania (Palumbo 2016) - 7,4 miesi6ca. Dost6pne były takźe zaktualizowane wyniki badania CASTOR lub wyniki w subpopulacjach chorych - publikacja Spencer 2018 (mediana okresu obserwacji 19,4 mies.), publikacja Mateos 2020 (mediana okresu obserwacji 40,0 mies.), abstrakt Usmani 2018 (mediana okresu obserwacji 31,3 mies.), abstrakt Weisel 2019 (mediana okresu obserwacji 47,0 mies.).

Do badania OPTIMISM włączono 559 pacjent6w, a do badania CASTOR - 498 pacjent6w.

Charakterystykę badañ włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotycz6cych udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniźszych tabelach.

Tab. 17. Charakterystyka randomizowanych badan klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków*	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup**, N
PVD vs Vd							
OPTIMISMM	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z grupą kontrolną	Równoległe	133 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Portoryko, Austrii, Kanadzie, Danii, Finlandii, Francji, Niemczech, Grecji, Irlandii, Izraelu, Japonii, Holandii, Norwegii, Polsce, Portugalii, Rosji, Hiszpanii, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Turcji i we Włoszech	559 (w tym 281 w ramieniu PVD i 278 w ramieniu Vd)	Mediana czasu obserwacji: 15,9 miesiąca. Badanie składało się z następujących faz: badania przesiewowe, randomizacja, faza leczenia, faza obserwacji.	chorzy z nawrotowym lub opornym szpikiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio jeden do trzech schematów leczenia, w tym lenalidomidem	<ul style="list-style-type: none"> • PVD (P 4mg; V 1,3 mg/m²; d 20 mg), N=281; • Vd (V 1,3 mg/m²; d 20 mg), N=278
Dvd vs Vd							
CASTOR	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z grupą kontrolną	Równoległe	115 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Brazylii, Czechach, Niemczech, Korei, Meksyku, Holandii, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Szwecji, Turcji, na Węgrzech i Ukrainie	498 w ITT (w tym 251 w ramieniu Dvd i 247 w ramieniu Vd). W tym 209 pacjentów wcześniej leczonych lenalidomidem (89 w grupie PVD i 120 w grupie Vd).	Mediana czasu obserwacji: 7,4 miesiąca (główna publikacja); dostępne są również wyniki z dłuższego okresu obserwacji (19,4 i 31,3, 40,0 i 47,0 mies.). Badanie składało się z następujących faz: badania przesiewowe, randomizacja, faza leczenia, faza obserwacji.	chorzy z nawrotowym lub opornym szpikiem plazmocytowym, u których stosowano co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Dvd (D 16 mg/kg; V 1,3 mg/m²; d 20 mg), N=251; • Vd (V 1,3 mg/m²; d 20 mg), N=247

V - bortezomib, d - deksametazon; *informacje dotyczące lokalizacji ośrodków pochodzą z charakterystyki badań na stronie clinicaltrials.gov

**OPTIMISSMM - bortezomib: w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciata, podawano dozylnie w 1, 4, 8 i 11 dniu w cyklach od 1 do 8 oraz w 1 i 8 dniu w cyklu 9 i kolejnych; deksametazon: doustnie w dawce 20 mg w przypadku pacjentow w wieku ≤ 75 lat lub 10 mg w przypadku pacjentow w wieku > 75 lat, w dniach: 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 w cyklach od 1 do 8 i w dniach: 1, 2, 8, 9 w cyklu 9 i kolejnych; pomalidomid: doustnie w dawce 4 mg w dniach od 1 do 14 w kazdym cyklu 21-dniowym. CASTOR - bortezomib: w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciata, podawano dozylnie w 1, 4, 8 i 11 dniu w cyklach od 1 do 8; deksametazon: doustnie lub dozylnie w dawce 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 (całkowita dawka w cyklu - 160 mg) 8 kolejnych cykli, w ktorych podawano bortezomib; dawka deksametazonu w badaniu CASTOR mogła być zmniejszona do 20 mg raz w tygodniu u niektórych pacjentow; daratumumab: dozylnie w dawce 16 mg/kg masy ciata raz w tygodniu (1, 8 i 15 dzień) w cyklach od 1 do 3 (cykle 21-dniowe i raz na 3 tygodnie (dzień 1) w cyklach od 4 do 8 (cykle 21-dniowe), a nastepnie raz na 4 tygodnie (cykle 28-dniowe) do momentu wycofania zgody z badania lub wystapienia niedopuszczalnej toksycznosci

Tab. 18. Charakterystyka randomizowanych badan klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegolowy protokol	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
PVD vs Vd						
OPTIMISSMM	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Celgene</i>	Tak*	H: bd (domyślnie <i>superiority</i>)	Tak
DVD vs Vd						
CASTOR	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Janssen Research and Development</i>	Tak**	H: bd (domyślnie <i>superiority</i>)	Tak

bd - brak danych

*skuteczność oceniano w populacji ITT; bezpieczenstwo oceniano w populacji pacjentow zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, ktorzy otrzymali co najmniej jedna dawke leczenia w badaniu.

**skuteczność oceniano w populacji ITT; bezpieczenstwo oceniano w populacji zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, ktorzy otrzymali co najmniej jedna dawke leku w badaniu; populacje, w ktorej oceniano odpowiedz na leczenie zdefiniowano jako pacjentow ze zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytozym, z chorobą mierzalną na poczatku badania lub podczas badania przesiewowego, ktorzy otrzymali co najmniej jedna dawke leczenia w badaniu i mieli co najmniej jedna ocene choroby po rozpoczeciu badania.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania OPTIMISM i CASTOR charakteryzowały się umiarkowaną jakością (3 punkty wg skali Jadad) ze względu na brak zaślepienia badania.

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka zarówno badania OPTIMISM jak i CASTOR charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen. Jedynie w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko błędu systematycznego w obu badaniach jest nieznane, ze względu na otwarty charakter badań.

Należy jednak zauważyć, że zarówno w badaniu OPTIMISM jak i CASTOR progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*). Dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań.

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

Tab. 19. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
OPTIMISM	2*	0	1	3	IIA
CASTOR	2**	0	1***	3	IIA

* interaktywny system odpowiedzi;

**interaktywny system odpowiedzi internetowej (dostęp: protokół badania opublikowany na stronie internetowej czasopisma *N Eng J Med*: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1606038>);

*** w publikacji dostępny jedynie opis chorych, którzy przezwali leczenie.

Tab. 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	OPTIMISM	Komentarz (OPTIMISM)	CASTOR	Komentarz (CASTOR)
Randomizacja	Niskie	Randomizacja stratyfikowana.	niskie	Randomizacja stratyfikowana
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Interaktywny system odpowiedzi	niskie	Interaktywny system odpowiedzi internetowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Nieznane	Badanie otwarte - brak zaślepienia badaczy i pacjentów ^a .	nieznane	Badanie otwarte - brak zaślepienia badaczy i pacjentów ^a .
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Ocena odpowiedzi na leczenie i progresji choroby przez niezależną komisję zgodnie z kryteriami IMWG (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>).	niskie	Ocena odpowiedzi na leczenie i progresji choroby za pomocą skomputeryzowanego algorytmu zgodnie z kryteriami IMWG.
Niekompletność wyników	Niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	Niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.

^aZarówno w badaniu OPTIMISM jak i CASTOR progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*). Dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań.

Legenda patrz aneks 13.4.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

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

Tab. 21. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
OPTIMISM	<ul style="list-style-type: none"> chorzy ≥ 18 r.ż.; świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu klinicznym; udokumentowana diagnoza szpiczaka plazmocytozy, choroba mierzalna; chorzy, którzy otrzymali uprzednio jeden do trzech schematów 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy leczeni wcześniej pomalidomidem; chorzy z udokumentowaną progresją choroby podczas lub w ciągu 60 dni od ostatniej dawki schematu zawierającego bortezomib w dawce $1,3 \text{ mg/m}^2$ dwa razy tygodniowo; neuropatia obwodowa stopnia 2, 3 lub 4 z bólem w ciągu 14 dni przed randomizacją;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>leczenia szpiczaka plazmocyto wego ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana progresja choroby podczas lub po ostatnim schemacie leczenia ; • chorzy wcześniej leczeni schematem zawierającym lenalidomid, przez co najmniej 2 kolejne cykle ; • stopień sprawności wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) 0, 1 lub 2 ; • kobiety w wieku rozrodczym muszą zobowiązać się jednoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji jednocześnie lub do powstrzymania się od heteroseksualnego kontaktu przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ; • kobiety muszą zobowiązać się do powstrzymania karmienia piersią podczas leczenia i przynajmniej 4 tygodnie po przerwaniu leczenia ; • mężczyźni (nawet po przejściu udanej wazektomii) muszą zobowiązać się do stosowania antykoncepcji podczas kontaktów seksualnych z kobietami w wieku rozrodczym w czasie trwania leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie od ostatniej dawki pomalidomidu, lub 3 miesiące od ostatniej dawki bortezomibu, w zależności od tego który okres jest dłuższy ; • pacjenci muszą zobowiązać się do powstrzymania się od oddawania krwi podczas leczenia i przez 4 tygodnie od zakończenia leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • nie -wydzielniczy szpiczak plazmocyto wy ; • jedna z następujących nieprawidłowości: całkowita liczba neutrofilii < 1 000 /μl, hemoglobina < 8 g/dl, liczba płytek krwi < 75 000/ μl, stężenie wapna w surowicy > 13,5 mg /dl, aminotransferaza asparaginowa lub aminotransferaza alaninowa > 3 x górna granica normy, całkowita bilirubina w surowicy > 1,5 x górna granica normy ; • chorzy z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml /min) wymagającymi dializy ; • chorzy z wcześniej szym rozpoznaniem nowotworu innego niż szpiczak plazmocyto wy ; • chorzy, u których wystąpiła anafilaksja lub nadwrażliwość na talidomid, bortezomid, lenalidomid, mannitol, bor lub deksametazon ; • wysypka \geq 3 stopnia podczas wcześniejszego leczenia talidomidem lub lenalidomidem ; • chorzy z chorobami przewodu pokarmowego, które mogą zmieniać wchłaniania pomalidomidu ; • klinicznie istotny, nieprawidłowy wynik EKG podczas badania przesiewowego, nie wydolność serca, zawal mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lub niestabilna lub słabo kontrolowana dławica piersiowa ; • chorzy, którzy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia mieli plazmoferezę, operację, radioterapię lub stosowali jakąkolwiek terapię przeciwko szpiczakowi plazmocyto wemu ; • stosowanie jakichkolwiek środków w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności który okres jest dłuższy ; • chorzy z przewlekłymi chorobami wymagający leczenia steroidami lub lekami immunosupresyjnymi ; • kobiety w ciąży lub karmiące piersią ; • seropozytywne lub aktywne zakażenie wirusowe ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ; • aktywne zapalenie wątroby typu A ; seropozytywne lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CASTOR*	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy ≥ 18 r.ż.; • chorzy ze szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia (1 lub więcej cykli schematu leczenia), mieli co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii i mieli udokumentowaną chorobę postępującą zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po ostatnim schemacie leczenia; • choroba mierzalna wg kryteriów IMWG podczas badania przesiewowego, • stopień sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2, • w przypadku chorych, u których wystąpiła toksyczność związana z wcześniejszym leczeniem (w tym neuropatia obwodowa), toksyczność musi ustąpić lub ustabilizować się do stopnia ≤ 1, • kobiety w wieku rozrodczym muszą zobowiązać się do powstrzymania się od heteroseksualnego stosunku seksualnego albo jednoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji jednocześnie, • u kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub krwi) podczas badania przesiewowego w ciągu 10-14 dni przed randomizacją, • świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu klinicznym 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejjsze leczenie DARA lub inną terapią anti-CD38, • liczba neutrofilów $\leq 1\,000/\text{mm}^3$, poziom hemoglobiny $\leq 7,5$ g/dl, liczba płytek krwi $\leq 75\,000/\text{mm}^3$, klirens kreatyniny ≤ 20 ml/min/1,73 m² pow. ciała, poziom aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej $\geq 2,5 \times$ górna granica normy, poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times$ górna granica normy; • chorzy z chorobą oporną na bortezomib lub nieakceptowalnymi efektami ubocznymi związanymi ze stosowaniem bortezomibu; • z chorobą oporną na inny inhibitor proteasomu, lub z obwodową neuropatią lub bólem neuropatycznym stopnia ≥ 2, • wcześniejjsze leczenie przeciwko szpiczakowi w ciągu 2 tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed datą randomizacji, • autologiczny ASCT w ciągu 12 tyg. przed datą randomizacji lub przebyty allogeniczny SCT (bez względu na czas), • osoby planujące przeszczep komórek macierzystych przed wystąpieniem progresji choroby w badaniu, • osoby, u których wykryto nowotwór (innym niż szpiczak plazmocytozy) w ciągu 3 lat przed randomizacją (z wyjątkami), • rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z FEV1 $< 60\%$ od przewidywanej normy lub: rozpoznana umiarkowana astma lub wystąpienie astmy w ciągu ostatnich 2 lat; • seropozytywny, pozytywny wobec ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), zapalenie wątroby typu B lub C; • jakiegokolwiek współistniejącego schorzenie lub choroba, które może kolidować z procedurami lub wynikami badań • klinicznie istotna choroba serca, w tym: zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji lub niestabilna lub niekontrolowana choroba związana z

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>lub wpływająca na czynność serca; niekontrolowana arytmia lub klinicznie istotne zaburzenia w EKG; QTcF w 12-odprowadzeniowym EKG > 470 ms,</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z białaczką komórek plazmatycznych, makroglobulinemią Waldenströma lub syndromem POEMS, lub amyloidozą, • kobiety w ciąży, karmiące piersią, planujące zajście w ciążę podczas włączenia do badania lub w ciągu 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku; • przyjmowanie leków (w tym szczepionek) lub inwazyjne badania medyczne w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; • poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub niepełny powrót do zdrowia po wcześniejszej operacji, lub zaplanowane zabiegi chirurgiczne w czasie, gdy pacjent miałby uczestniczyć w badaniu lub w ciągu 2 tygodni po podaniu ostatniej dawki leku.

*dołatkowe kryteria włączenia i wykluczenia (nie uwzględnione w publikacji) pochodzą z protokołu opublikowanego na stronie internetowej czasopisma *N Eng J Med*: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1606038>;

FEM - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*).

4.2.4 Charakterystyka populacji

Badanie OPTIMISM dotyczyło stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio jeden do trzech schematów leczenia, w tym dwa lub więcej cykli leczenia lenalidomidem, u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania lub po ostatnim schemacie leczenia.

Badanie CASTOR dotyczyło stosowania daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z Vd w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia, które włączono do przeglądu systematycznego.

Do obu badań włączono pacjentów, w wieku co najmniej 18 lat, z udokumentowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 (w badaniu OPTIMISM maksymalnie 3) schemat leczenia. Pacjentów randomizowano odpowiednio do grupy, w której pacjenci otrzymywali Pvd (OPTIMISM) lub Dvd (CASTOR) i do grupy kontrolnej, otrzymującej Vd.

Populacja badania OPTIMISMM jest zgodna z populacją rozpatrywaną w niniejszej analizie, tj. populacją chorych, którzy otrzymali co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid. Natomiast w badaniu CASTOR populacja pacjentów włączonych do badania jest szersza, uwzględnia bowiem pacjentów, którzy stosowali co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia (brak ograniczenia dotyczącego większej ilości stosowanych linii leczenia), bez względu na schemat leczenia. Ponadto, pacjenci stosujący wcześniej schemat leczenia zawierający lenalidomid stanowią w badaniu CASTOR 36% i 49% pacjentów przyjmujących odpowiednio Dvd i Vd.

Procesy randomizacji w obu badaniach były skuteczne i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup z wyjątkiem:

- odsetka pacjentów ze stopniem sprawności wg ECOG równym 2 (badanie OPTIMISMM), który był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów leczonych Pvd;
- odsetka pacjentów przyjmujących wcześniej terapię środkiem alkilującym (badanie CASTOR), który był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów leczonych Vd;
- odsetka pacjentów przyjmujących wcześniej terapię lekiem immunomodulującym (badanie CASTOR), który był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów leczonych Dvd.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonych badań klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli. W badaniu CASTOR (zarówno w publikacji głównej, publikacji dodatkowej i abstraktach) nie przedstawiono charakterystyki w subpopulacji chorych leczonych wcześniej lenalidomidem.

Tab. 22. Charakterystyka pacjentów w badaniach OPTIMISMM i CASTOR (populacja całkowita badań).

Charakterystyka	OPTIMISMM		CASTOR	
	Pvd (n= 284)	Vd (n= 278)	Dvd (n= 254)	Vd (n= 247)
Wiek, lata				
mediana (IQR)	67 (60-73)	68 (59-73)	-	-
<65 r.ż., n (%)	123 (44)	120 (43)	-	-
>65 r.ż., n (%)	158 (56)	158 (57)	-	-
<75 r.ż., n (%)	235 (84)	231 (83)	-	-
>75 r.ż., n (%)	46 (16)	47 (17)	-	-
mediana (zakres)	-	-	64 (30-88)	64 (33-85)
<65. r.ż., n (%)	-	-	132 (52,6)	125 (50,6)
65-74, n (%)	-	-	96 (38,2)	87 (35,2)
≥75. r.ż., n (%)	-	-	23 (9,2)	35 (14,2)
Płeć, n (%)				
mężczyzna	155 (55)	147 (53)	137 (54,6)	147 (59,5)
kobieta	126 (45)	131 (47)	114 (45,4)	114 (45,4)
Stopień sprawności ECOG				
0	149 (53)	137 (49)	-	-
1	121 (43)	119 (43)	-	-
2	11 (4)	22 (8)	-	-
Stadium choroby wg ISS				

Charakterystyka	OPTIMISM		CASTOR	
	Pvd (n= 284)	Vd (n= 278)	Dvd (n= 251)	Vd (n= 247)
I	149 (53)	138 (50)	98 (39,0)	96 (38,9)
II	85 (30)	90 (32)	94 (37,5)	100 (40,5)
III	47 (17)	50 (18)	59 (23,5)	51 (20,6)
Profil cytogenetyczny, n (%)				
standardowe ryzyko	137 (49)	132 (47)	140/181 (77,3)	137/174 (78,7)
standardowe ryzyko	61 (22)	49 (18)	41/181 (22,7) [†]	37/174 (21,3) [†]
Czas od rozpoznania, lata				
mediana (zakres)	4,0 (2,7-6,5)	4,3 (2,5-6,4)	3,87 (0,7-20,7)	3,72 (0,6-18,6)
choroba niemierzalna, n (%)	-	-	25 (10,0)	14 (5,7)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)				
mediana (zakres)	-	-	2 (1-9)	2 (1-10)
1	111 (40)	115 (41)	122 (48,6)	113 (45,7)
2	117 (42)	104 (37)	70 (27,9)	74 (30,0)
≥3 ^{**}	53 (19)	59 (21)	59 (23,5)	60 (24,3)
Przebyty przeszczep komórek macierzystych^{***}, n (%)				
Przebyty przeszczep komórek macierzystych ^{***} , n (%)	161 (57)	163 (59)	156 (62,2)	149 (60,3)
Klirens kreatyniny (ml/min)				
<60, n (%)	91 (32)	76 (27)	-	-
≥60, n (%)	190 (68)	202 (73)	-	-
≤60, n (%)	-	-	57 (22,7)	70 (28,3)
>60, n (%)	-	-	186 (74,1)	163 (66,0)
Wcześniejsze stosowanie leku immunomodulującego, n (%)				
Lenalidomid, n (%)	281 (100)	278 (100)	89 (35,5) [†]	120 (48,6) [†]
Wcześniejsze stosowanie czynnika alkilującego, n (%)				
Wcześniejsze stosowanie czynnika alkilującego, n (%)	237 (84)	232 (83)	240 (95,6)	224 (90,7)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomu, n (%)				
Bortezomib, n (%)	201 (72)	203 (73)	162 (75,3)	164 (76,3)
Karfilzomib, n (%)	8 (3)	11 (4)	-	-
Iksazomib, n (%)	9 (3)	5 (2)	-	-
Choroba oporna na lek immunomodulujący, n (%)				
Lenalidomid, n (%)	202 (73)	193 (69)	83 (33,1)	97 (39,3)
Lenalidomid w ostatnim wcześniejszym schemacie przed rozp. badania, n (%)	178 (63)	167 (60)	45 (17,9)	60 (24,3)

Charakterystyka	OPTIMISM		CASTOR	
	PVd (n= 284)	Vd (n= 278)	DVd (n= 254)	Vd (n= 247)
Choroba oporna na inhibitor proteasomu, n (%)	37 (13)	37 (13)		
Bortezomib, n (%)	24 (9)	32 (12)		
Choroba oporna na ostatnią linię leczenia, n (%)	196 (70)	184 (66)	76 (30,3)	85 (34,4)

IQR - rozstęp międzykwartylowy; ISS - Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *International Staging System*);

* Del 17p, t(4;14), t(14;16); **1 pacjent w badaniu OPTIMISM w ramieniu Vd otrzymał wcześniej więcej niż 3 linie leczenia; *** w badaniu CASTOR - autologiczny przeszczep komórek macierzystych; ^ publikacja Spencer 2018, ^^ abstrakt Usmani 2018.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 23. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
OPTIMISM	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) - czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu; 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) - czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, • ogólna odpowiedź na leczenie (częściowa odpowiedź na leczenie lub lepsza) zgodnie z kryteriami IMWG, • czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie), • przeżycie wolne od progresji po leczeniu następnej linii (czas od randomizacji do momentu drugiej obiektywnej progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpi pierwsze) • jakość życia
CASTOR	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) - czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego co wystąpiło pierwsze; 	<ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji choroby, • odpowiedź na leczenie, • bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,

		• przeżycie całkowite (OS)
--	--	----------------------------

W badaniu OPTIMISMM progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*; Durie 2006). W badaniu CASTOR progresję i odpowiedź na leczenie również oceniano zgodnie z kryteriami IMWG (Durie 2006, Rajkumar 2011).

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

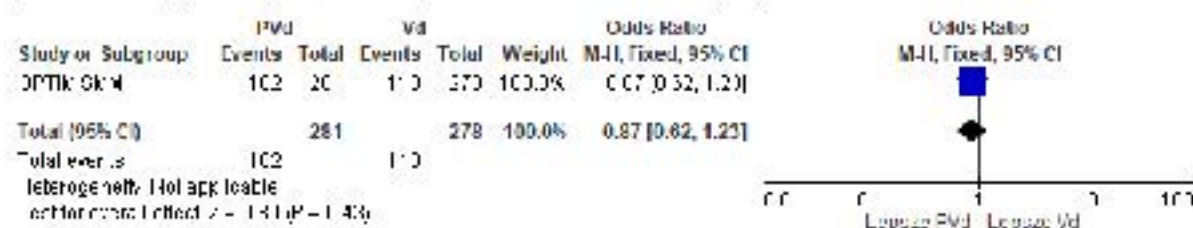
Przyczyny nieukończenia badania OPTIMISMM przedstawiono w Tab. 24, a przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach OPTIMISMM i CASTOR przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 24. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania OPTIMISMM.

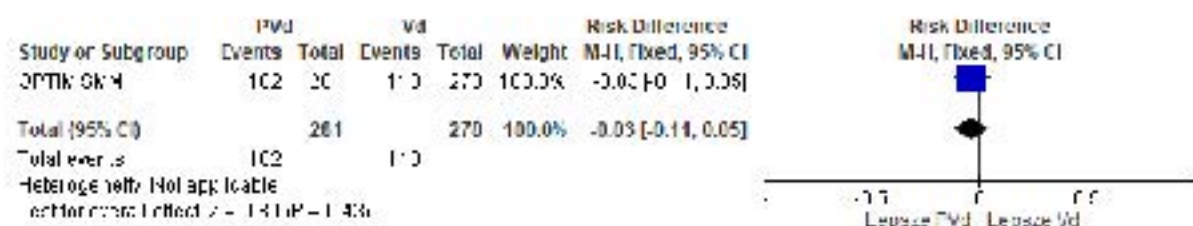
Badanie	Populacja ITT, N	Przerwani e badania łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania badania			
			Zgon, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Brak kontynuacji leczenia, n (%)	Inne, n (%)
OPTIMISMM - mediana obserwacji 15,9 mies.						
Pvd	281	102 (36,3)	87 (31,0)	10 (3,6)	3 (1,1)	2 (0,7)
Vd	278	110 (39,6)	89 (32,0)	17 (6,1)	4 (1,4)	-

W badaniu OPTIMISMM nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w odsetkach chorych, którzy nie ukończyli badania pomiędzy grupą otrzymującą Pvd, a grupą kontrolną (Vd) (36,3% vs 39,6%, OR=0,87 [95%CI: 0,62; 1,23], p=ns, RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,05], p=ns, NNH_{15,9 mies.}=na).

Rys. 7. Chorzy, którzy nie ukończyli badania OPTIMISMM (OR).



Rys. 8. Chorzy, którzy nie ukończyli badania OPTIMISMM (RD).



Tab. 25. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach OPTIMISM i CASTOR.

Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia							
			Progresja choroby, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Zgon, n (%)	Inne, n (%)	Brak kontynuacji leczenia, n (%)	Ciąża, n (%)	Nieprzestrzeganie słabe przestrzeganie zaleceń, n (%)
OPTIMISM - mediana obserwacji 15,9 miesiąca										
PVD	281	185 (65,8)	110 (39,1)	30 (10,7)	21 (7,5)	18 (6,4)	6 (2,1)	-	-	-
VD	278	225 (80,9)	131 (47,1)	49 (17,6)	21 (7,6)	9 (3,2)	12 (4,3)	2 (0,7)	1 (0,4)	-
CASTOR - mediana obserwacji 7,4 mies.										
DVD	251	74 (29,5)	47 (18,7)	19 (7,6)	1 (0,4)	4 (1,6)	-	-	-	3 (1,2)
VD	247	104 (42,1)	60 (24,3)	23 (9,3)	9 (3,6)	4 (1,6)	-	-	-	8 (3,2)

4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia zakończonych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, wcześniej leczonych lenalidomidem.

Tab. 26. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 04.03.2021 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01734928 (OPTIMISMM)	Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (OPTIMISMM).	Badanie OPTIMISMM, włączone do przeglądu

Tab. 27. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 04.03.2021 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01734928 (OPTIMISMM)	Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (OPTIMISMM).	Badanie OPTIMISMM, włączone do przeglądu

5 Ocena skuteczności

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w populacji wnioskowanej (dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu) w porównaniu z wybranymi komparatorami (patrz Tab. 1).

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz terapii skojarzonej bortezomibem i deksametazonem (badanie OPTIMISMM).

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie pośrednie z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem oraz bendamustyną w dowolnym schemacie leczenia (patrz rozdział 4.1.1).

Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano co najmniej jeden schemat leczenia (badanie CASTOR), dla którego dostępne są wyniki dla subpopulacji chorych uprzednio leczonych lenalidomidem i stąd badanie to włączono w celu przeprowadzenia porównania z P_{Vd}.

Populacje badań włączonych do przeglądu różnią się pod kątem wcześniej stosowanego leczenia. W badaniu OPTIMISMM włączono pacjentów, u których stosowano 1-3 wcześniejsze linii leczenia, natomiast w badaniu CASTOR co najmniej jedną linię leczenia. Dodatkowym kryterium włączenia w badaniu OPTIMISMM było stosowanie wcześniej schematu zawierającego lenalidomid, natomiast w badaniu CASTOR nie uwzględniono takiego ograniczenia. Ponadto, w badaniu CASTOR, pacjenci otrzymali tylko 8 cykli V_d (bortezomib + deksametazon), natomiast w badaniu OPTIMISMM V_d podawano pacjentom przez cały okres trwania badania. **Z związku z powyższym w ramach analizy skuteczności nie przeprowadzono porównania pośredniego a jedynie przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników dla P_{Vd} vs V_d i D_{Vd} vs V_d.**

Mając na uwadze ocenę leku w analizowanej populacji chorych w ramach włączonych do przeglądu system atycznego badań analizowano wyniki:

- populacji ITT badania OPTIMISMM (publikacja Richardson 2019),
- subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych lenalidomidem z badania CASTOR (na podstawie abstraktu Weisel 2019 w zakresie PFS i Usmani 2018 w zakresie odpowiedzi na leczenie)

w celu porównania wyników skuteczności w populacji pacjentów leczonych w 2 i kolejnych liniach, stosujących wcześniej lenalidomid oraz wyniki:

- subpopulacji pacjentów, u których stosowano uprzednio tylko jedną linię leczenia (pacjenci w 2 linii), z badania OPTIMISMM (publikacja Richardson 2019),

- subpopulacji pacjentów, u których stosowano uprzednio jeden schemat leczenia, tj. schemat zawierający lenalidomid, z badania CASTOR (na podstawie abstraktu Weisel 2019).

w celu porównania wyników skuteczności w populacji pacjentów leczonych tylko w 2 linii, stosujących uprzednio schemat zawierający lenalidomid.

Mediana czasu obserwacji w badaniu OPTIMISMM wynosiła 15,9 miesiąca. Mediana okresów obserwacji w badaniu CASTOR wynosiła 47,0 miesiąca (abstrakt Weisel 2019) oraz 31,3 miesiąca (abstrakt Usmani 2018).

5.1 PVd vs Vd oraz DVd vs Vd

Wyniki porównania skuteczności PVd vs Vd oraz DVd vs Vd w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall response ratio*) oraz bardzo dobrej częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie (VGPR+, ang. *very good partial response*) przedstawiono poniżej. Porównanie to nie było możliwe dla pozostałych punktów końcowych (odsetki pacjentów z konkretnym rodzajem odpowiedzi na leczenie), ze względu na brak wyników w badaniu CASTOR w analizowanej populacji chorych.

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania PVd z Vd z uwzględnieniem punktów końcowych nieprzedstawionych w porównaniu PVd vs DVd przedstawiono w aneksie 13.1.

5.1.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu OPTIMISMM i CASTOR pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub śmierci. W badaniu OPTIMISMM, w populacji ITT, mediana przeżycia wolnego od progresji była równa 11,2 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVd) oraz 7,10 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących terapię bortezomibem i deksametazonem (Vd). W badaniu CASTOR, w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem, mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 9,5 i 6,1 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) oraz bortezomib z deksametazonem (Vd). Otrzymane mediany przeżycia od progresji u pacjentów leczonych PVd i DVd są zbliżone, dlatego akceptując ograniczenia porównania, można wnioskować o porównywalnej skuteczności obu schematów leczenia.

Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności PVd vs Vd oraz DVd vs VD w populacji pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia lenalidomidem. Przeżycie wolne od progresji.

Badanie, grupa	N	PFS, mies., mediana [95%CI]	HR [95%CI]; p
PVd vs Vd - mediana obserwacji 15,9 mies.			
PVd	281	11,2 [9,66; 13,73]	0,61 [0,49; 0,77]; p<0,0001
Vd	278	7,10 [5,88; 8,48]	
DVd vs Vd - mediana obserwacji 47,0 mies.*			
DVd	89	9,5 [-]	0,40 [0,28; 0,58]; p<0,0001
Vd	120	6,1 [-]	

* na podstawie abstraktu Weisel 2019.

Dodatkowo przedstawiono również wyniki skuteczności Pvd vs Vd oraz Dvd vs Vd w odpowiednich subpopulacjach pacjentów leczonych w 2 linii, u których stosowano uprzednio schemat zawierający lenalidomid. W badaniu OPTIMISMM mediana przeżycia wolnego od progresji była równa 20,73 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących Pvd oraz 11,63 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących Vd. W badaniu CASTOR mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 21,2 i 7,0 miesięcy w grupie pacjentów przyjmujących daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd) oraz bortezomib z deksametazonem (Vd). Otrzymane mediany przeżycia od progresji u pacjentów leczonych Pvd i Dvd są zbliżone, dlatego akceptując ograniczenia porównania, można wnioskować o porównywalnej skuteczności obu schematów.

Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności Pvd vs Vd oraz Dvd vs Vd w populacji pacjentów, u których stosowano wcześniej tylko jedną linię leczenia lenalidomidem. Przeżycie wolne od progresji.

Badanie, grupa	N	PFS, mies., mediana [95%CI]	HR [95%CI]; p
Pvd vs Vd - mediana obserwacji 15,9 mies.			
Pvd	111	20,73 [15,11; 27,99]	0,54 [0,36; 0,82]; p=0,0027
Vd	115	11,63 [7,52; 15,74]	
Dvd vs Vd - mediana obserwacji 47,0 mies.*			
Dvd	89	21,2 [-]	0,30 [0,11; 0,82]; p=0,01
Vd	120	7,0 [-]	

* na podstawie abstraktu Weisel 2019.

5.1.2 Odpowiedź na leczenie

Drugorzędowe punkty końcowe w badaniach OPTIMISMM i CASTOR to m.in. odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie oraz bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie (VGPR+). W badaniu OPTIMISMM ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 82,2% pacjentów leczonych Pvd, a w badaniu CASTOR 96,4% pacjentów otrzymujących Dvd. Bardzo dobrą częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie uzyskało 52,7% pacjentów leczonych Pvd w badaniu OPTIMISMM oraz 61,4% pacjentów leczonych Dvd w badaniu CASTOR. Otrzymane wyniki są zbliżone, więc jak w przypadku przeżycia wolnego od progresji, akceptując ograniczenia tego porównania, można wnioskować o porównywalnej skuteczności obu schematów leczenia.

Tab. 30. Wyniki dotyczące skuteczności Pvd vs Vd oraz DVd vs VD w populacji pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia, w tym lenalidomidem. Odpowiedź na leczenie (ORR) i bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie (VGPR+).

Punkt końcowy	Badanie OPTIMISMM (Pvd vs Vd) - mediana obserwacji 15,9 mies.				Badanie CASTOR (DVd vs Vd) - mediana obserwacji 31,3 mies.			
	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNT [95%CI]	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNT [95%CI]
ORR	281/278	231 (82,2)	139(50,0)	5,02 [3,35; 7,52]; p<0,0001* 0,32 [0,25; 0,40]; p<0,0001** 4 [3; 4]**	89/120	80/83 (96,4)	53/112 (47,3)	29,69 [8,84; 99,63]; p<0,0001** 0,50 [0,39; 0,59]; p<0,0001** 2 [2; 3]**
VGPR+	281/78	148 (52,7)	51 (18,3)	5,0 [3,4; 7,4]; p<0,0001* 0,34 [0,27; 0,42]; p<0,0001** 3 [3; 4]**	89/120	51/83 (61,4)	21/112 (18,8)	6,91 [3,61; 13,21]; p<0,0001** 0,43 [0,30; 0,55]; p<0,0001** 3 [2; 4]**

ORR - odpowiedź na leczenie, VGPR+ - bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie;

*wartości podane w publikacji Richardson 2019 (badanie OPTIMISMM);

**obliczenia własne.

6 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badania OPTIMISM w populacji pacjentów dorosłych nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu. Przedstawiono również wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania CASTOR w populacji pacjentów dorosłych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano co najmniej jedną linię leczenia, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem. Pomimo heterogeniczności populacji wyniki porównania przedstawiono w postaci tabelarycznej (zestawienie wyników).

Mediana czasu obserwacji w badaniu OPTIMISM wynosi 15,9 miesiąca, a w badaniu CASTOR 7,4 miesiąca. Dostępne były także zaktualizowane wyniki badania CASTOR - publikacja Spencer 2018 (mediana okresu obserwacji 19,4 mies.), publikacja Mateos 2020 (mediana okresu obserwacji 40,0 mies.), abstrakt Weisel 2019 (mediana okresu obserwacji 47,0 mies.). W analizie uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji.

Ocenę bezpieczeństwa w badaniach OPTIMISM i CASTOR przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu.

W analizie bezpieczeństwa oceniano punkty końcowe występujący w obu badaniach:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia:
 - o neutropenia,
 - o trombocytopenia,
 - o zakażenia,
 - o obwodowa neuropatia czuciowa,
- drugi nowotwór pierwotny.

Liczbę zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach badania OPTIMISM i CASTOR, odsetki oraz obliczone parametry względne (OR), bezwzględne i (RD) oraz parametry NNH przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 31. Wyniki dotyczace bezpieczenstwa w badaniu OPTIMISM: Pvd vs Vd i w badaniu CASTOR: Dvd vs Vd.

Punkt koncowy	Badanie OPTIMISM (Pvd vs Vd) - mediana obserwacji 15,9 mies.				Badanie CASTOR (Dvd vs Vd) - mediana obserwacji 40,0 mies.			
	N/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH _{1,2,3 mies.} [95%CI]	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH _{10,0 mies.} [95%CI]
ZN zwiazane z leczeniem powodujace przerwanie leczenia	278/270	66 (24) [^]	46 (17) [^]	1,52 [1,00; 2,31]; p=ns 0,07 [-0,0001; 0,13]; p=ns na	243/237	23 (10)	22 (9)	1,02 [0,55; 1,89]; p=ns 0,002 [-0,05; 0,05]; p=ns na
Drugi nowotwor pierwotny	278/270	9 (3)	4 (1)	2,22 [0,68; 7,31]; p=ns 0,02 [-0,01; 0,04]; p=ns na	243/237	14 (6)	5 (2)	2,84 [1,01; 8,00]; p=0,049 0,04 [0,002; 0,07]; p=0,004 27 [14; 506]
Hematologiczne ZN stopnia 3-4								
Neutropenia	278/270	116 (42)	23 (9)	7,69 [4,71; 12,54]; p<0,0001 0,33 [0,27; 0,40]; p<0,0001 3 [2; 3]	243/237	33 (14)	11 (5)	3,23 [1,59; 6,55]; p=0,001 0,09 [0,04; 0,14]; p=0,0006 11 [7; 25]
Trombocytopenia	278/270	76 (27)	79 (29)	0,91 [0,63; 1,32]; p=ns -0,02 [-0,09; 0,06]; p=ns na	243/237	112 (46)	78 (33)	1,74 [1,20; 2,52]; p=0,003 0,13 [0,05; 0,22]; p=0,003 7 [4; 22]
Neohematologiczne ZN stopnia 3-4								
Zakazenia	278/270	86 (31)	48 (18)	2,07 [1,39; 3,10]; p=0,0004 0,13 [0,06; 0,20]; p=0,0003 7 [5; 16]	243/237	52 (21) [*]	45 (19) [*]	1,16 [0,74; 1,82]; p=ns 0,02 [-0,05; 0,10]; p=ns na
Obwodowa neuropatia czuciowa	278/270	23 (8)	12 (4)	1,94 [0,94; 3,98]; p=ns -0,02 [-0,06; 0,02]; p=ns na	243/237	11 (5)	16 (7)	0,65 [0,30; 1,44]; p=ns -0,02 [-0,06; 0,01]; p=ns na

ZN - zdarzenia niepozadane; [^]ZN powodujace przerwanie dowolnego przyjmowanego leku; ^{*}okres obserwacji 7,4 mies. (publikacja Palumbo 2016).

Dodatkowo wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach OPTIMISMM i CASTOR w zakresie częstości występowania hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 32. Ze względu na inny sposób przedstawienia wyników (w badaniu OPTIMISMM przedstawiono odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, stopnia 3, lub stopnia 4, natomiast w badaniu CASTOR - odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane wszystkich stopni lub stopnia 3-4) wyniki przedstawiono skrótowo w postaci liczby zdarzeń i odsetków bez obliczania parametrów względnych i bezwzględnych.

Dodatkowo w aneksie 13.2 przedstawiono dodatkowe wyniki badania OPTIMISMM dla punktów zbiorczych oceny bezpieczeństwa (zgony w trakcie leczenia, zgony w okresie obserwacji, zgony związane z leczeniem, częstość występowania: poważnych zdarzeń niepożądanych, drugiego nowotworu pierwotnego, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie przyjmowanego leku oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia).

Tab. 32. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu OPTIMISM: Pvd vs Vd i w badaniu CASTOR: Dvd vs Vd: hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie	Badanie OPTIMISM						Badanie CASTOR*			
	Pvd (N=278)			Vd (N=270)			Dvd (N=243)		Vd (N=237)	
	Stopień 1-2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Stopień 1-2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopień 3-4, n (%)	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopień 3-4, n (%)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane										
Anemia	40 (14)	37 (13)	1 (<1)	35 (13)	34 (13)	4 (1)	71 (29)	38 (16) ^{^^}	75 (32)	38 (16) ^{^^}
Trombocytopenia	26 (9)	27 (10)	49 (18)	24 (9)	49 (18)	30 (11)	145 (60)	112 (46) ^{^^}	105 (44)	78 (33) ^{^^}
Neutropenia	14 (5)	82 (29)	34 (12)	6 (2)	21 (8)	2 (<1)	48 (20)	33 (14) ^{^^}	23 (10)	11 (5) ^{^^}
Limfopenia	0	11 (4)	1 (<1)	1 (<1)	6 (2)	2 (<1)	32 (13)	24 (10) ^{^^}	9 (4)	6 (3) ^{^^}
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane										
Obwodowa neuropatia czuciowa	110 (40)	22 (8)	1 (<1)	88 (33)	12 (4)	0	121 (50)	11 (5) ^{^^}	90 (38)	16 (7) ^{^^}
Zaparcie	95 (34)	7 (3)	0	64 (24)	1 (<1)	0	54 (22)	0	38 (16)	2 (<1)
Obrzęk obwodowy	89 (32)	5 (2)	0	52 (19)	2 (<1)	0	45 (19) [^]	1 (<1) [^]	20 (8) [^]	0 [^]
Zmęczenie	80 (29)	23 (8)	0	61 (23)	10 (4)	0	55 (23)	12 (5)	58 (25)	8 (3)
Biegunka	74 (27)	20 (7)	0	72 (27)	8 (3)	1 (<1)	86 (35)	9 (4)	53 (22)	3 (1)
Gośćcizna	58 (21)	5 (2)	1 (<1)	30 (11)	2 (<1)	0	43 (18) [^]	3 (1) [^]	28 (12) [^]	3 (1) [^]
Kaszel	57 (21)	0	0	40 (15)	0	0	71 (29)	0	30 (13)	0
Zakażenie górnych dróg oddechowych	55 (20)	3 (1)	0	45 (17)	3 (1)	0	85 (35)	6 (3)	43 (18)	1 (<1)
Ból pleców	49 (18)	3 (1)	0	32 (12)	4 (1)	0	53 (22)	6 (3)	24 (10)	3 (1)
Nudności	48 (17)	1 (<1)	0	53 (20)	1 (<1)	0	-	-	-	-
Duszność	48 (17)	8 (3)	0	30 (11)	3 (1)	0	46 (19) [^]	9 (4) [^]	21 (9) [^]	2 (<1) [^]

Zdarzenie	Badanie OPTIMISM						Badanie CASTOR*			
	Pvd (N=278)			Vd (N=270)			DVd (N=243)		Vd (N=237)	
	Stopień 1-2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Stopień 1-2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopień 3-4, n (%)	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopień 3-4, n (%)
Zawroty glowy	47 (17)	1 (<1)	0	27 (10)	1 (<1)	0	-	-	-	-
Astenia	40 (14)	8 (3)	0	40 (15)	7 (3)	1 (<1)	24 (10) [^]	2 (<1) [^]	37 (16) [^]	5 (2) [^]
Bezsenność	40 (14)	5 (2)	0	51 (19)	2 (<1)	0	42 (17) [^]	2 (<1) [^]	36 (15) [^]	3 (1) [^]
Zapalenie oskrzeli	35 (13)	4 (1)	0	16 (6)	3 (1)	0	-	-	-	-
Oslabienie miesniowe	35 (13)	3 (1)	0	12 (4)	1 (<1)	0	-	-	-	-
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	31 (11)	0	0	14 (5)	0	0	-	-	-	-
Ból kończyn	31 (11)	2 (<1)	0	34 (13)	2 (<1)	0	-	-	-	-
Ból głowy	30 (11)	1 (<1)	0	25 (9)	0	0	-	-	-	-
Ból stawów	30 (11)	2 (<1)	0	29 (11)	2 (<1)	0	-	-	-	-
Drżenie	29 (10)	1 (<1)	0	8 (3)	0	0	-	-	-	-
Wymioty	29 (10)	3 (1)	0	26 (10)	1 (<1)	0	-	-	-	-
Hipokaliemia	26 (9)	16 (6)	1 (<1)	19 (7)	10 (4)	1 (<1)	-	-	-	-
Zapalenie płuc	21 (8)	23 (8)	8 (3)	20 (7)	15 (6)	1 (<1)	38 (16)	25 (10) ^{^^}	31 (13)	24 (10) ^{^^}
Hiperlikemia	15 (5)	24 (9)	1 (<1)	16 (6)	14 (5)	0	-	-	-	-
Omdlenie	3 (1)	14 (5)	0	5 (2)	6 (2)	0	-	-	-	-
Nadciśnienie	10 (4)	8 (3)	0	13 (5)	4 (2)	0	24 (10)	16 (7) ^{^^}	8 (3)	2 (<1) ^{^^}

Dla badania OPTIMISM przedstawiono zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 występujące z częstością większą bądź równą 10% i zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub większego występujące z częstością większą lub równą 5% w którymkolwiek z badanych ramion. Dla badania CASTOR przedstawiono zdarzenia niepożądane wszystkich stopni łącznie występujące z częstością większą bądź równą 20% (publikacja Mateos 2020) lub 15% (publikacja Spencer 2018) oraz zdarzenia stopnia 3 lub 4 występujące z częstością większą lub równą 5% w którymkolwiek z badanych ramion. Przedstawiono również wyniki z badania

OPTIMISMM dla zdarzeń niepożądanych występujących z mniejszą częstością niż opisano powyżej (limfopenia i nadciśnienie), w przypadku przedstawienia odpowiednich danych z badania CASTOR (dane uzupełniono w oparciu o załącznik do pełnej publikacji badania OPTIMISMM).

*publikacja Mareos 2020 (dane z dłuższego okresu obserwacji - mediana czasu obserwacji: 40,0 miesiąca); ^ publikacja Spencer 2018 (mediana czasu obserwacji: 19,4 miesiąca); ^^ wyniki spójne z przedstawionymi w abstrakcie Weisel 2019 (mediana okresu obserwacji 47,0 mies.).

7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby.

W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny dowodów naukowych w bazach PubMed, Embase, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z data odcięcia 26 lutego 2021 r. zgodnie z zaprojektowanymi strategiami (patrz rozdz. 3.3.1).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań oceniających efektywność praktyczną Pvd w analizowanej populacji chorych.

Spis badań wykluczonych przedstawiono w aneksie 13.7.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla pomalidomidu bez względu na skojarzenie.

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu (dostęp 04.03.2021 r.):

1. Nowe, ważne zalecenia - określenie nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem (URPL Komunikat 2016):
 - U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B.
 - W niektórych z tych przypadków prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co powodowało zakończenie leczenia pomalidomidem.
 - Przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B.
 - Pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV zaleca się konsultować z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.
 - Należy zachować zwiększoną ostrożność, jeśli pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest stosowany u pacjentów wcześniej zakażonych HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich i HBsAg negatywnych.
 - Zakażonych pacjentów należy dokładnie obserwować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem.

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

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

2. Komunikat dotyczacy programu zapobiegania ciazy (URPL Komunikat 2016b):

- Pomalidomid ma budowe zblizona do talidomidu. Talidomid jest substancja czynna o znanym dzialaniu teratogennym u ludzi, ktora powoduje ciężkie, zagrazajace zyciu wady wrodzone. Stwierdzono, ze pomalidomid po podaniu w okresie glownej organogenezy, dziala teratogennie zarowno u szczurów, jak i u królików. W przypadku stosowania pomalidomidu w okresie ciazy mozna spodziewac sie wystapienia dzialania teratogennego pomalidomidu u ludzi.
- W okresie ciazy stosowanie pomalidomidu jest przeciwwskazane. Jest ono rowniez przeciwwskazane u kobiet mogacych zajsc w ciaze, z wyjatkiem tych, ktore speiniaja wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciazy okreslone dla pomalidomidu.

Szpiczak plazmocytozy wystepuje glownie u osob w podeszlym wieku. Jednakze kobiety mogace zajsc w ciaze takze moga zachorowac, w związku z czym, aby byly leczone pomalidomidem musza speiniać warunki Programu Zapobiegania Ciazy.

Wszystkie kobiety w ciazy musza:

- Otrzymywac poradnictwo dotyczace spodziewanego dzialania teratogennego pomalidomidu na plod i koniecznosci stosowania skutecznych metod zapobiegania ciazy.
- Stosowac jedna skuteczną metode antykoncepcji przez 4 tygodnie przed leczeniem, podczas leczenia, podczas przerw w przyjmowaniu leku i przez 4 tygodnie po zakonczeniu leczenia, chyba ze pacjentka zobowiazze sie do bezwzględnej i ciaglej abstynencji seksualnej potwierdzonej co miesiac.
- Wykazywac wynik ujemny testu ciążowego wykonywanego pod nadzorem fachowego personelu medycznego po pierwszych 4 tygodniach przyjmowania srodków antykoncepcyjnych przed rozpoczeciem leczenia pomalidomidem, po kazdych 4 tygodniach leczenia i po 4 tygodniach od zakonczenia leczenia, z wyjatkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiazanie jajowodów. Ten wymog przeprowadzania testu ciążowego dotyczy rowniez kobiet mogacych zajsc w ciaze, ktore zobowiazaly sie do bezwzględnej i ciaglej abstynencji seksualnej.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczacych bezpieczenstwa dla pomalidomidu (EMA) – dostep 04.03.2021 r.

W ponizszej tabeli przedstawiono zgloszenia o podejrzanym dzialaniach niepozadanych u osob stosujacych pomalidomid odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2019) prowadzonej przez EMA - dostep 04.03.2021 r.

Tab. 33. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pomalidomid.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 084	45	2 129
Zaburzenia serca	1 592	94	1 686
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	11	1	12
Zaburzenia ucha i błędnika	169	36	205
Zaburzenia endokrynologiczne	34	4	38
Zaburzenia oka	436	34	470
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 970	75	2 045
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	4 609	257	4 866
Zaburzenia wątroby	220	8	228
Zaburzenia układu immunologicznego	440	36	476
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6 939	270	7 209
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	1 756	98	1 854
Nieprawidłowe wyniki badań	4 107	174	4 281
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	970	37	1 007
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 565	74	1 639
Choroby nowotworowe	3 041	216	3 257
Zaburzenia układu nerwowego	2 778	133	2 911
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	28	2	30
Zaburzenia psychiczne	532	27	559
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 171	73	1 244
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	78	4	82
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpięcia	2 209	103	2 312
Zaburzenia skóry i tkanki podskórej	1 258	43	1 301
Zaburzenia społeczne	19	6	25
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	26	3	29
Zaburzenia naczyniowe	1 566	45	1 611
łącznie	23 186	1 079	24 265

Źródło: EMA European Database of ADR, dostęp 04 marca 2021 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla pomalidomidu (FDA) - dostęp 04.03.2021 r.

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pomalidomid odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2019) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 04.03.2021 r.

Tab. 34. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pomalidomid.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3 578
Zaburzenia serca	1 914
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	18
Zaburzenia ucha i błędnika	432
Zaburzenia endokrynologiczne	83
Zaburzenia oka	923
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 340
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	13 454
Zaburzenia wątroby	280
Zaburzenia układu immunologicznego	738
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9 970
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	3 180
Nieprawidłowe wyniki badań	6 924
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 570
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 209
Choroby nowotworowe	4 592
Zaburzenia układu nerwowego	5 195
Problemy związane z produktem	55
Zaburzenia psychiczne	1 343
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 604
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	173
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	3 781
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 951
Sytuacje społeczne	70
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	94
Zaburzenia naczyniowe	1 990
łącznie	72 461

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 04 marca 2021 r.

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PvD) w leczeniu dorosłych chorych (w wieku 18 lat i powyżej) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano trzy potencjalne komparatory dla PvD: jako komparator główny daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DvD), jako komparatory dodatkowe: pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz bendamustyna w schemacie.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie analizowanej interwencji z którymkolwiek z wybranych komparatorów.

Do dnia 26 lutego 2021 r. zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których nastąpiła progresja choroby (badanie OPTIMISMM).

Nie odnaleziono jednak badań pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem oraz bendamustyną w dowolnym schemacie, co stanowi zidentyfikowane ograniczenie analizy. Odnalezione randomizowane badania kliniczne nie pozwalają na wykonanie takiego porównania ze względu na różnice w analizowanej populacji w porównaniu z wnioskowaną (badania dla Pd dotyczyły populacji odpornej na leczenie lenalidomidem i bortezomibem albo chorych leczonych wcześniej co najmniej 2 terapiami, w tym lenalidomidem i bortezomibem, ale mediana wcześniejszych linii leczenia w tych 3 badaniach była dużo wyższa niż w badaniu OPTIMISMM [5 vs 2 linie - dużo bardziej zaawansowani chorzy leczeni Pd w porównaniu z PvD], z kolei badania dla bendamustyny prowadzone były w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, tj. w 1 linii leczenia MM, z wyjątkiem jednego badania, które było prowadzone u chorych z opornym lub nawrotowym MM wcześniej leczonych różnymi terapiami, bez wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej lenalidomidem) oraz brak wspólnego komparatora w odnalezionych badaniach i badaniu OPTIMISMM (w badaniach dla Pd komparatorem był deksametazon, Pd w innym schemacie dawkowania lub pomalidomid w monoterapii, a dla bendamustyny - melfalan z prednizonem /p rednizolonem lub inny schemat z bendamustyną).

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem nie stanowi podstawowego komparatora ze względu na to, że terapie trójlekowe (w tym daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w wytycznych praktyki klinicznej są uważane za terapie skuteczniejsze

(PTOK /PUO 2019, ASCO 2019). Zaleca się stosowanie terapii trójlekowych (jako terapii standardowych) zamiast dwulekowych, które są zalecane w szczególnych przypadkach (NCCN 2021).

Natomiast bendamustyna nie jest komparatorem podstawowym Pvd ze względu na zwiększoną śmiertelność w badaniach klinicznych dla bendamustyny zgodnie z Komunikatem URPL (URPL Bendamustyna), a także brakiem wskazania rejestracyjnego dla bendamustyny do stosowania w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym (druga i kolejne linie leczenia).

Do przeglądu, poza badaniem OPTIMISMM, zakwalifikowano również randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia (badanie CASTOR).

Włączone do analizy badania były międzynarodowymi, wielośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi fazy III z randomizacją. Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg Cochrane zarówno badanie OPTIMISMM, jak i CASTOR charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen, z wyjątkiem domeny „zaślepienie badaczy i pacjentów”, w której ryzyko błędu systematycznego jest nieznane ze względu na otwarty charakter badań. Jednakże zarówno w badaniu OPTIMISMM jak i CASTOR progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG. Dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań.

Jakość badań OPTIMISMM i CASTOR oceniono na 3 punkty w skali Jadad, również ze względu na nie zastosowanie zaślepienia próby (badania otwarte). Warto jednak zauważyć że brak zaślepienia próby w przypadku oceny progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji, PFS) wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskanych wyników.

Procesy randomizacji w obu badaniach były skuteczne i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup z wyjątkiem:

- odsetka pacjentów ze stopniem sprawności wg ECOG równym 2 (badanie OPTIMISMM), który był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów leczonych Pvd;
- odsetka pacjentów przyjmujących wcześniej terapię środkiem alkilującym (badanie CASTOR), który był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów leczonych Vd;
- odsetka pacjentów przyjmujących wcześniej terapię lekiem immunomodulującym (badanie CASTOR), który był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów leczonych Dvd.

Mediana okresu obserwacji w badaniach była różna i wynosiła 15,9 miesiąca w badaniu OPTIMISMM oraz 7,4 miesiąca w badaniu CASTOR w publikacji głównej z badania (Palumbo 2016). Dostępne były także zaktualizowane wyniki badania CASTOR lub wyniki w subpopulacjach chorych - publikacja Spencer 2018 (mediana okresu obserwacji 19,4 mies.), publikacja Mateos 2020 (mediana okresu obserwacji 40,0 mies.), abstrakt Usmani 2018 (mediana okresu obserwacji 31,3 mies.), abstrakt Weisel 2019 (mediana okresu obserwacji 47,0 mies.).

Populację w badaniu CASTOR stanowili pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. Populacja ta jest zatem szersza niż populacja analizowana, w której pacjenci stosowali jedną do trzech wcześniejszych linii leczenia, w tym jeden schemat zawierający lenalidomid. W głównej publikacji badania CASTOR nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem. Wyniki dla subpopulacji pacjentów odpowiadającej analizowanej populacji przedstawiono w abstraktach konferencyjnych Usmani 2018 i Weisel 2019, przy czym dotyczą one jedynie przeżycia wolnego od progresji (z uwzględnieniem podziału na chorych leczonych analizowanymi lekami niezależnie od wcześniejszej linii leczenia oraz w 2 linii) i odsetka pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie, m.in. ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) i bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie (VGPR+), które były również analizowane w badaniu OPTIMISMM.

W ramach analizy skuteczności nie przeprowadzono porównania pośredniego P_{VD} vs D_{VD} na podstawie badań OPTIMISMM i CASTOR (a jedynie przedstawiono zestawienie tabelaryczne wyników z tych badań dla chorych leczonych wcześniej lenalidomidem) ze względu na:

- heterogeniczność analizowanych populacji: w badaniu OPTIMISMM włączono pacjentów, którzy stosowali uprzednio jedną do trzech linii leczenia, a w badaniu CASTOR pacjentów, u których stosowano co najmniej jedną linię (ok. 10% wszystkich chorych przed włączeniem do badania CASTOR leczonych było ponad 3 liniami terapii),
- istotną różnicę w liczbie cykli bortezomibu i deksametazonu w badaniach: w badaniu OPTIMISMM pacjenci przyjmowali bortezomib i deksametazon przez cały okres trwania badania (więcej niż 8 cykli), natomiast w badaniu CASTOR pacjenci otrzymali 8 cykli V_D.

Wyniki w analizowanej populacji chorych w badaniu OPTIMISMM są również dostępne dla innych klinicznie istotnych punktów końcowych, m.in. przeżycie całkowite, czas odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, które przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 13.1). Jednak wynik HR (ang. *hazard ratio*) dla przeżycia całkowitego jest nieistotny statystycznie, co może być spowodowane niedojrzałością wyników OS. Zbieranie wyników jest kontynuowane i końcowy wynik zostanie przedstawiony w przypadku osiągnięcia liczby zdarzeń równej 379/559 (68%) chorych (podczas gdy obecna analiza odpowiada 176 (31%) zdarzeniom).

Ograniczenie analizy stanowi również brak wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównania D_{VD} vs V_D w badaniu CASTOR w subpopulacji pacjentów, którzy stosowali wcześniej schemat zawierający lenalidomid, co uniemożliwia porównanie bezpieczeństwa P_{VD} vs D_{VD} w analizowanej populacji chorych. Pomimo heterogeniczności populacji przedstawiono wyniki porównania w formie zestawienia tabelarycznego wyników dla P_{VD} vs V_D i D_{VD} vs V_D dla punktów końcowych raportowanych w obu badaniach (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia; zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia: neutropenia, trombocytopenia, zakażenia, obwodowa neuropatia czuciowa; drugi nowotwór pierwotny). W aneksie przedstawiono również wyniki dla innych ważnych punktów końcowych z badania OPTIMISMM dla porównania P_{VD} vs V_D.

Dodatkowo przedstawiono również wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach OPTIMISMM i CASTOR w zakresie częstości występowania hematologicznych

i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Ze względu na inny sposób przedstawienia wyników (w badaniu OPTIMISMM przedstawiono odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, stopnia 3, lub stopnia 4., natomiast w badaniu CASTOR - odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane wszystkich stopni lub stopnia 3-4) wyniki przedstawiono skrótowo w postaci liczby zdarzeń i odsetków bez obliczania parametrów względnych i bezwzględnych.

Nie odnaleziono badań oceniających efektywność praktyczną pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Brak badań oceniających efektywność praktyczną analizowanej interwencji przeprowadzonych we wnioskowanej populacji może wynikać z faktu, że pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem został zarejestrowany niedawno, tj. w maju 2019 r.

10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz obecnie stosowane i refundowane w Polsce schematy leczenia, jako komparator główny przyjęto daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd), a jako komparatory dodatkowe - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz bendamustynę stosowaną w dowolnym schemacie.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji HTA. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Jakość badań oceniano za pomocą skali Jadad oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

W ramach niniejszej analizy poszukiwano badań bezpośrednio porównujących stosowanie pomalidomidu w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (i wnioskowanym programem lekowym) w analizowanej populacji chorych w porównaniu z wybranymi komparatorami: daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (komparator główny), pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz schematy z bendamustyną (komparatory dodatkowe).

Do dnia 26 lutego 2021 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Pvd z wybranymi schematami leczenia. Zidentyfikowano jednak jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Pvd w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) (badanie OPTIMISM). W związku z tym, z zastosowaniem zaprojektowanych uprzednio strategii wyszukiwania badań, poszukiwano badań oceniających stosowanie Pd, Dvd oraz bendamustyny w schemacie w analizowanej populacji chorych, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

Przeprowadzenie porównania pośredniego z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem lub porównania z bendamustyną w dowolnym schemacie na podstawie odnalezionych badań było niemożliwe ze względu na różnice w analizowanej populacji w porównaniu z wnioskowaną (badania Leleu 2013 i MM-003 dotyczyły populacji opornej na leczenie lenalidomidem i bortezomibem, badanie MM-002 dotyczyło chorych leczonych wcześniej co najmniej 2 terapiami, w tym lenalidomidem i bortezomibem, a mediana wcześniejszych linii leczenia w tych 3 badaniach była dużo wyższa niż w badaniu OPTIMISM [5 vs 2 linie - dużo bardziej zaawansowani chorzy leczeni Pd w porównaniu z Pvd], z kolei badania dla bendamustyny prowadzone były w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytozym, tj. w 1 linii leczenia MM, z wyjątkiem badania Schey 2015, które było prowadzone u chorych z opornym lub nawrotowym MM wcześniej leczonych różnymi terapiami, bez wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej

lenalidomidem) oraz brak wspólnego komparatora w odnalezionych badaniach i badaniu OPTIMISMM (w badaniach dla Pd komparatorem był deksametazonem, Pd w innym schemacie dawkowania lub pomalidomid w monoterapii, a dla bendamustyny melfalan z prednizonem /p redniozolonem lub inny schemat z bendamustyną).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego, poza badaniem OPTIMISMM, włączono również badanie CASTOR, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w połączeniu z deksametazonem w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia, dla którego dostępne są wyniki w subpopulacji chorych wcześniej leczonych lenalidomidem.

Badania OPTIMISMM i CASTOR to wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne charakteryzujące się umiarkowaną jakością w skali JADAD (3 punkty) ze względu na brak zaślepienia w badaniach (badania otwarte) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego wg COCHRANE w zakresie większości domen oraz nieznanym ryzykiem w domenie „zaślepienie badaczy. Zarówno w badaniu OPTIMISMM jak i CASTOR progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG, dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań.

W badaniach pacjentów randomizowano do jednego z dwóch ramion: pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (badanie OPTIMISMM) lub daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (badanie CASTOR) oraz bortezomib w połączeniu z deksametazonem (w obu badaniach). Istotną różnicą w analizowanych interwencjach była liczba cykli bortezomibu i deksametazonu. W badaniu OPTIMISMM wd podawano w całym okresie trwania zaplanowanego leczenia (więcej niż 8 cykli), natomiast w badaniu CASTOR chorzy otrzymali tylko 8 cykli Vd. Różnice w schematach leczenia mogą mieć wpływ na wyniki badania.

Ponadto, włączone do przeglądu badania różnią się pod kątem populacji pacjentów randomizowanych w badaniach. W badaniu OPTIMISMM, populację pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym zawężono do pacjentów, u których stosowano uprzednio jeden do trzech schematów leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby. Populacja badania OPTIMISMM jest zatem zgodna z wnioskowaną populacją. Natomiast do badania CASTOR włączono pacjentów, u których stosowano co najmniej jeden schemat leczenia. Pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem stanowili w badaniu 36% i 49% pacjentów przyjmujących odpowiednio Dvd i Vd.

W głównej publikacji badania CASTOR nie uwzględniono wyników w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem. Wyniki te przedstawiono w abstraktach Usmani 2018 i Weisel 2019, przy czym dostępne są tylko wyniki dla przeżycia wolnego od progresji i odsetków odpowiedzi na leczenie (m.in. ORR i VGPR+, które również analizowano w badaniu OPTIMISMM). Należy jednak zauważyć, że według wytycznych Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r. dotyczących wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych (FDA Guidance 2018) przeżycie wolne od progresji i odsetek odpowiedzi na leczenie należą do ważnych punktów końcowych. Również według

International Myeloma Workshop Consensus Panel wymienione punkty końcowe są zalecane w ocenie skuteczności interwencji w szpiczaku plazmocytozym (Rajkumar 2011).

W analizie skuteczności uwzględniono wyniki populacji ITT i subpopulacji pacjentów leczonych w 2 linii w badaniu OPTIMISMM (porównanie P_{Vd} vs V_d) oraz wyniki dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych lenalidomidem i subpopulacji pacjentów leczonych w 2 linii, u których stosowano uprzednio schemat zawierający lenalidomid badania CASTOR (porównanie D_{Vd} vs V_d).

Nie przeprowadzono jednak porównania pośredniego P_{Vd} vs D_{Vd} na podstawie badań OPTIMISMM i CASTOR ze względu na:

- heterogeniczność analizowanych populacji: w badaniu OPTIMISMM włączono pacjentów, którzy stosowali uprzednio jedną do trzech linii leczenia, a w badaniu CASTOR pacjentów, u których stosowano co najmniej jedną linię (ok. 10% wszystkich chorych przed włączeniem do badania CASTOR leczonych było ponad 3 liniami terapii),
- istotną różnicę w liczbie cykli bortezomibu i deksametazonu w badaniach: w badaniu OPTIMISMM pacjenci przyjmowali bortezomib i deksametazon przez cały okres trwania badania (więcej niż 8 cykli), natomiast w badaniu CASTOR pacjenci otrzymali 8 cykli V_d.

Wytyczne PGSz 2021 również wskazują na utrudnioną ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych programów leczenia ze względu na zróżnicowanie badanych grup chorych, prezentowanie wyników badań klinicznych w różnych punktach czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych badaniach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych lekach między sobą (PGSz 2021).

Dostępne wyniki zestawiono w postaci tabeli. Uwzględniono wyniki w odpowiednich ramionach, a także wyniki analizy opisujące różnice pomiędzy badanymi i grupami (HR, OR i RD).

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie przewagę pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w odpowiednich badaniach w porównaniu do terapii bortezomibem i deksametazonem w zakresie zarówno przeżycia wolnego od progresji (PFS), jak i odpowiedzi na leczenie. Odpowiednie wartości median przeżycia wolnego od progresji oraz odsetki pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 35. Porównanie wyników poszczególnych punktów końcowych w zależności od analizowanej populacji badania OPTIMISMM i CASTOR.

Punkt końcowy	Badanie OPTIMISMM		Badanie CASTOR	
	P _{Vd} (n=281)	V _d (n=278)	D _{Vd} (n=89)	V _d (n=120)
Pacjenci leczeni w 2 i kolejnych liniach				
Przeżycie wolne od progresji, mies., mediana	11,2	7,1	9,5	6,1
Odpowiedź na leczenie, n (%)	231 (82,2)	139 (50,0)	80/83 (96,4)	53/112 (47,3)
VGPR+, n (%)	148 (52,7)	51 (18,3)	51/83 (61,4)	21/112 (18,8)
Pacjenci leczeni w 2 linii	P _{Vd} (n=281)	V _d (n=278)	D _{Vd} (89)	V _d (120)

Punkt końcowy	Badanie OPTIMISMM		Badanie CASTOR	
Przeżycie wolne od progresji, mies., mediana	20,73	11,63	21,2	7,0

VGPR+ - bardzo dobra częstość lub lepsza odpowiedź na leczenie

Niewielkie różnice w przedstawionych wynikach mogą wynikać głównie z tych samych powodów, dla których nie przeprowadzono porównania pośredniego w niniejszej analizie. Różnice w liczbie cykli Vd mogą wpływać na wynik leczenia zarówno w grupie interwencji (odpowiednio Pvd i Dvd), jak i komparatora (Vd). Na podstawie przedstawionych wyników, z pewnym ograniczeniem można wnioskować o porównywalnej skuteczności pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego Pvd vs Dvd w analizowanej populacji chorych w oparciu o wyniki bezpieczeństwa z badań OPTIMISMM i CASTOR nie było możliwe, ze względu na brak danych dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem w badaniu CASTOR. W związku z powyższym przedstawiono zestawienie tabelaryczne wyników badania OPTIMISMM i CASTOR dla populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (odpowiednie dla badań populacje oceny bezpieczeństwa). W badaniu OPTIMISMM odsetek osób, które przerwały przyjmowanie któregośkolwiek leku ze schematu z powodu wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (24% vs 17%), odsetek osób ze zdiagnozowanym drugim nowotworem pierwotnym (3% vs 1%), częstość występowania trombocytopenii (stopnia 3-4; 27% vs 29%) oraz częstość występowania obwodowej neuropatii czuciowej (stopnia 3-4; 8% vs 4%) były porównywalne w grupie Pvd i grupie Vd. Częstość występowania neutropenii (stopnia 3-4; 42% vs 9%) oraz częstość występowania zakażeń (stopnia 3-4; 31% vs 18%) była istotnie statystycznie większa w grupie Pvd niż Vd. W badaniu CASTOR odsetek osób, które przerwały przyjmowanie leczenia z powodu wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (10% vs 9%), częstość występowania zakażeń (3-4 stopnia; 21% vs 19%) oraz częstość występowania obwodowej neuropatii czuciowej (stopnia 3-4; 5% vs 7%) były porównywalne w grupie Dvd i grupie Vd. Odsetek osób ze zdiagnozowanym drugim nowotworem pierwotnym (6% vs 2%) był istotnie statystycznie większy w grupie Dvd w porównaniu do Vd. Częstość występowania neutropenii (stopnia 3-4; 14% vs 5%) oraz częstość występowania trombocytopenii (stopnia 3-4; 46% vs 33%) była istotnie statystycznie większa w grupie Dvd niż Vd. Porównanie profili bezpieczeństwa Pvd i Dvd na podstawie tych wyników jest niemożliwe ze względu na to, że wyniki takiego porównania byłyby obciążone dużym błędem ze względu na istotne różnice w charakterystykach obu populacji.

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem we wnioskowanej populacji chorych. Odnaleziono 2 opracowania wtórne oceniające stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanej populacji chorych spełniające kryteria włączenia. W opracowaniu wtórnym Arcuri 2021 nie przedstawiono szczegółowych wyników i wniosków dla schematu Pvd w porównaniu z analizowanymi komparatorami (przedstawiono jedynie porównanie z daratumumabem niezależnie od schematu stosowania), natomiast w opracowaniu CADTH 2019 nie przedstawiono wyników i wniosków dla schematu Pvd w porównaniu z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji chorych

(przedstawiono jedynie wyniki metaanalizy sieciowej dla DVd vs PVd w subpopulacji chorych w 2 linii leczenia niezależnie od wcześniejszego stosowania lenalidomidu oraz w subpopulacji chorych leczonych wcześniej lenalidomidem niezależnie od linii leczenia).

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych (w wieku 18 lat i powyżej) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd), daratumumabem w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem (Dvd) oraz bendamustyna w schemacie.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranymi komparatorami. Zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w terapii z deksametazonem (Vd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio jeden do trzech schematów leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid (badanie OPTIMISMM).

Odnalezione randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie pomalidomidu w połączeniu z deksametazonem oraz schematy z bendamustyną nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na heterogeniczną populację lub brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie.

Dla daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo takiego schematu leczenia w porównaniu z Vd w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia (badanie CASTOR).

Pomimo wspólnego komparatora w badaniach OPTIMISMM i CASTOR nie przeprowadzono porównania pośredniego ze względu na różnice w populacji chorych (w badaniu OPTIMISMM włączono pacjentów u których stosowano jeden do trzech wcześniejszych schematów leczenia, natomiast w badaniu CASTOR włączono pacjentów stosujących co najmniej jeden schemat przed rozpoczęciem badania), a także różnice w podawaniu bortezomibu i deksametazonu (8 cykli w badaniu CASTOR, a w badaniu OPTIMISMM przyjmowanie Vd przez cały okres trwania badania w obu ramionach), a jedynie zestawiono wyniki z obu badań w formie tabelarycznej.

W ramach analizy skuteczności przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności dla porównania Pvd vs Vd dla populacji ITT i subpopulacji pacjentów leczonych w 2 linii w badaniu OPTIMISMM oraz porównania Dvd vs Vd dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem oraz subpopulacji pacjentów leczonych w 2 linii, u których stosowano schemat zawierający lenalidomid.

W badaniu OPTIMISMM:

- mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w populacji pacjentów leczonych Pvd i Vd w linii 2+ była równa 11,2 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem

i deksametazonem oraz 7,1 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib z deksametazonem – ryzyko progresji lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie P_{Vd} (HR=0,61 [95%CI: 0,49; 0,77], p<0,0001);

- w subpopulacji pacjentów leczonych P_{Vd} i V_d w 2 linii, mediana PFS wynosiła 20,7 i 11,6 miesiąca odpowiednio w ramieniu P_{Vd} i V_d – ryzyko progresji lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie P_{Vd} (HR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,82], p=0,0027);
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response ratio*) był istotnie statystycznie większy w grupie P_{Vd} niż V_d (82,2% vs 50,0%, OR=5,02 [95%CI: 3,35; 7,52], p<0,0001, RD=0,32 [95%CI: 0,25; 0,40], p<0,0001, NNT_{15,9 m_{roz.}}=4 [95%CI: 3; 4]);
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie (VGPR+, ang. *very good partial response+*) był istotnie statystycznie większy w grupie P_{Vd} niż V_d (52,7% vs 18,3%, OR=5,0 [95%CI: 3,4; 7,4], p<0,0001, RD=0,34 [95%CI: 0,27; 0,42], p<0,0001, NNT_{15,9 m_{roz.}}=3 [95%CI: 3; 4]).

W badaniu CASTOR:

- w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (linia 2+), mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 9,5 i 6,1 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (D_{Vd}) oraz bortezomib z deksametazonem (V_d) – ryzyko progresji lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie D_{Vd} (HR=0,40 [95%CI: 0,28; 0,58], p<0,0001);
- w subpopulacji pacjentów leczonych w 2 linii, którzy stosowali uprzednio schemat zawierający lenalidomid, mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 21,2 i 7,0 miesięcy w grupie pacjentów przyjmujących daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (D_{Vd}) oraz bortezomib z deksametazonem (V_d) – ryzyko progresji lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie D_{Vd} (HR=0,30 [95%CI: 0,11; 0,82], p=0,01);
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response ratio*) był istotnie statystycznie większy w grupie D_{Vd} niż V_d (96,4% vs 47,3%, OR=29,69 [95%CI: 8,84; 99,63], p<0,0001, RD=0,50 [95%CI: 0,39; 0,59], p<0,0001, NNT_{31,3 m_{roz.}}=2 [95%CI: 2; 3]);
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie (VGPR+, ang. *very good partial response+*) był istotnie statystycznie większy w grupie D_{Vd} niż V_d (61,4% vs 18,8%, OR=6,91 [95%CI: 3,61; 13,21], p<0,0001, RD=0,43 [95%CI: 0,30; 0,55], p<0,0001, NNT_{31,3 m_{roz.}}=3 [95%CI: 2; 4]).

W analizie bezpieczeństwa zestawiono wyniki dla punktów końcowych raportowanych w obu badaniach – dla porównania P_{Vd} vs V_d na podstawie populacji całkowitej badania OPTIMISM oraz porównania D_{Vd} vs V_d na podstawie populacji całkowitej badania CASTOR (ze względu na brak wyników dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem w badaniu CASTOR). W związku z powyższym bezpieczeństwo P_{Vd} i D_{Vd} oceniono w odmiennych populacjach chorych.

W badaniu OPTIMISM odsetek osób, które przerwały przyjmowanie któregośkolwiek leku ze schematu z powodu wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, odsetek osób ze zdiagnozowanym drugim nowotworem pierwotnym, częstość występowania trombocytopenii (stopnia 3-4) oraz częstość występowania obwodowej neuropatii czuciowej (stopnia 3-4) były porównywalne w grupie Pvd i grupie Vd. Częstość występowania neutropenii (stopnia 3-4) oraz częstość występowania zakażeń (stopnia 3-4) była istotnie statystycznie większa w grupie Pvd niż Vd.

W badaniu CASTOR odsetek osób, które przerwały leczenie z powodu wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, częstość występowania zakażeń (3-4 stopnia) oraz częstość występowania obwodowej neuropatii czuciowej (stopnia 3-4) były porównywalne w grupie Dvd i grupie Vd. Odsetek osób ze zdiagnozowanym drugim nowotworem pierwotnym, częstość występowania neutropenii (stopnia 3-4) oraz częstość występowania trombocytopenii (stopnia 3-4) była istotnie statystycznie większa w grupie Dvd niż Vd.

12 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych (w wieku 18 lat i powyżej) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PvD) w porównaniu z wybranymi komparatorami: pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd; komparator główny), daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DvD) oraz bendamustyna w dowolnym schemacie (komparatory dodatkowe).

Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w terapii z deksametazonem (Vd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid (badanie OPTIMISMM).

Odnalezione randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie pomalidomidu w połączeniu z deksametazonem oraz schematy z bendamustyną nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na heterogeniczną populację lub brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie.

Zidentyfikowano również jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z Vd w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia (badanie CASTOR), dla którego dostępne są również wyniki w subpopulacji chorych leczonych wcześniej lenalidomidem.

W ramach analizy skuteczności przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności dla porównania PvD vs Vd dla populacji ITT i subpopulacji pacjentów leczonych w 2 linii w badaniu OPTIMISMM oraz porównania DvD vs Vd dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem oraz subpopulacji pacjentów leczonych w 2 linii, u których stosowano schemat zawierający lenalidomid.

Jednak ze względu na różnice w populacjach chorych w badaniach (w badaniu OPTIMISMM włączono pacjentów u których stosowano jedno do trzech wcześniejszych schematów leczenia, natomiast w badaniu CASTOR włączono pacjentów stosujących co najmniej jeden schemat przed rozpoczęciem badania, w tym ok. 10% stosowało wcześniej więcej niż 3 linie), a także różnice w podawaniu bortezomibu i deksametazonu w badaniach (8 cykli w badaniu CASTOR, a w badaniu OPTIMISMM przyjmowanie Vd przez cały okres trwania badania w obu ramionach) nie przeprowadzono porównania pośredniego a jedynie zestawiono tabelarycznie wyniki z obu badań.

Porównanie profili bezpieczeństwa P_{Vd} vs V_d oraz D_{Vd} vs V_d jest niemożliwe ze względu na brak wyników w badaniu CASTOR dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem. Wyniki w formie tabelarycznej przedstawiono dla populacji całkowitej badań.

Mediany przeżycia wolnego od progresji w grupie pacjentów leczonych P_{Vd} (11,2 i 20,73 miesiąca, odpowiednio linia 2+ oraz tylko 2 linia leczenia) oraz w grupie pacjentów otrzymujących D_{Vd} (9,5 i 21,2 miesiąca, odpowiednio linia 2+ oraz tylko 2 linia leczenia), odsetki pacjentów którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie P_{Vd} (82,2%, 2 i kolejne linie leczenia) oraz D_{Vd} (96,4%, 2 i kolejne linie leczenia) oraz odsetki pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie P_{Vd} (52,7%) oraz D_{Vd} (61,4%) są zbliżone. Akceptując ograniczenia porównania tych leków (m. in. heterogeniczność populacji, różnice w długości leczenia V_d, różne mediany opkresu obserwacji) **można wnioskować o porównywalnej skuteczności obu schematów w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego u pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem.**

Wprowadzenie finansowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanej w wytycznych zarówno polskich (najnowsze wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. (PGSz 2021), Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej/Polskiej Unii Onkologii z 2019 r. (PTOK/PUO 2019)), jak i zagranicznych (*The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology* z 2021 r. (EHA-ESMO 2021), *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021), *International Myeloma Working Group* z 2021 r. (IMWG 2021) i *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021)). Zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r., w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid preferowane jest stosowanie m.in. **pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem**, zarejestrowanego na podstawie badania Optimism. Należy zaznaczyć, że ponad 70% chorych biorących udział w tym badaniu było opornych na lenalidomid, stąd **rekomendacja dla tej terapii w tej właśnie populacji chorych jest bardzo silna** (PGSz 2021).

13 Aneks

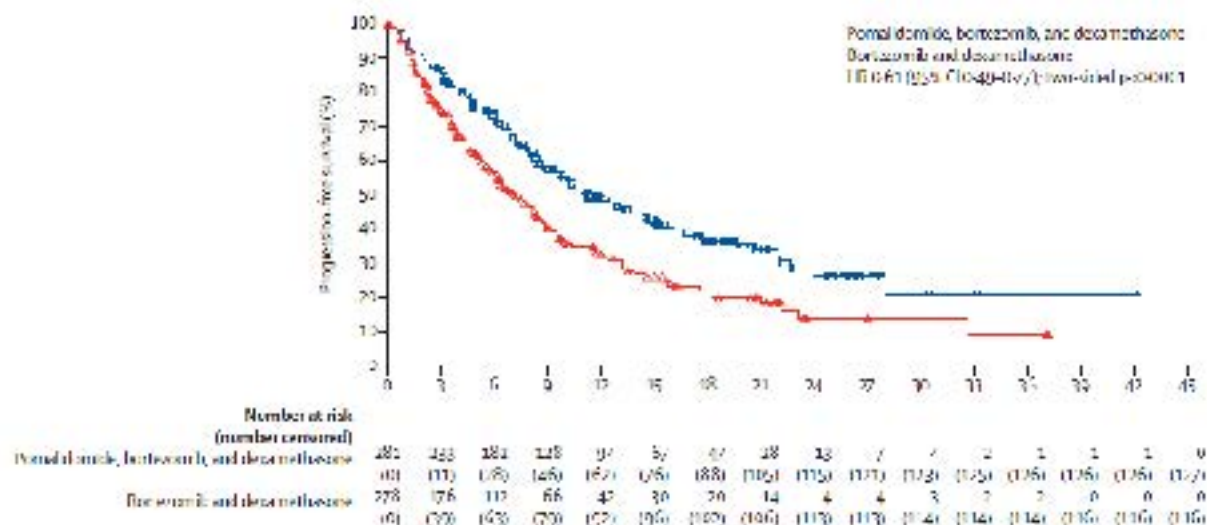
13.1 Analiza skuteczności: Pvd vs Vd

Zgodnie z wynikami badania OPTIMISM (na podstawie publikacji Richardson 2019) stosowanie schematu Pvd związane było z dłuższym **przeżyciem wolnym od progresji choroby** zarówno u pacjentów w 2 linii leczenia, jak i pacjentów w 2 i kolejnych (max 4) liniach leczenia w porównaniu do Vd (stosowanie Pvd zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby odpowiednio o 46% i 39% w porównaniu z Vd):

- mediana PFS (2-4 linia): 11,2 miesiąca [95%CI: 9,66; 13,73] vs 7,10 [95%CI: 5,88; 8,48], HR=0,61 [95%CI: 0,49; 0,77], p<0,0001;
- mediana PFS (2 linia): 20,73 [95%CI: 15,11; 27,99] vs 11,63 [95%CI: 7,52; 15,74], HR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,82], p=0,0027.

Poniżej przedstawiono wykresy Kaplana-Meiera dotyczące oszacowania przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla populacji ITT (Rys. 13) oraz subpopulacji pacjentów stosujących wcześniej tylko jedną linię leczenia (Rys. 14).

Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu OPTIMISM (publikacja Richardson 2019): Pvd vs Vd; populacja ITT. Przeżycie wolne od progresji (PFS) - wykres Kaplana-Meiera.



Tab. 36. Wyniki dotyczace skuteczności Pvd vs Vd. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite.

Punkt końcowy	Pvd (N=281)	Vd (N=278)	p
Przeżycie wolne od progresji (PFS); 2-4 linia leczenia, mies., mediana [95%CI]	11,2 [9,66; 13,73]	7,10 [5,88; 8,48]	p<0,0001
	HR=0,61 [95%CI: 0,49; 0,77]		
Przeżycie wolne od progresji (PFS); 2 linia leczenia, mies., mediana [95%CI]	20,73 [15,11; 27,99]	11,63 [7,52; 15,74]	p=0,0027
	HR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,82]		
Przeżycie całkowite (OS)*	HR=0,98 [95%CI: 0,73; 1,32]		p=ns
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie**, mies. mediana [IQR]	0,9 [0,8; 1,4]	1,4 [0,8; 1,9]	p=0,0002
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mies., mediana [95%CI]	13,7 [10,9; 18,1]	10,9 [8,1; 14,8]	p=ns
Czas do następczej linii leczenia***, mies., mediana [95%CI]	22,4 [17,18-29,50]	8,51 [7,26; 10,02]	p<0,0001
	HR=0,42 [95%CI: 0,33-0,54]		

IQR - rozstęp międzykwartylowy

* Wynik HR dla przeżycia całkowitego jest nieistotny statystycznie, co może być spowodowane niedojrzałością wyników OS. Zbieranie wyników jest kontynuowane i końcowy wynik zostanie przedstawiony w przypadku osiągnięcia liczby zdarzeń równej 379/559 (68%) chorych (podczas gdy obecna analiza odpowiada 176 (31%) zdarzeniom).

** U pacjentów, którzy osiągnęli ogólna odpowiedź na leczenie (Pvd: 231 pacjentów, Vd: 139 pacjentów).

***Czas od randomizacji do rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwko szpiczakowi.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu OPTIMISMM obserwowano:

- istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenia w ramieniu Pvd w porównaniu do Vd (82,2% vs 50,0%, OR=5,02 [95%CI: 3,35; 7,52], p<0,0001; RD=0,32 [95%CI: 0,25; 0,40], p<0,0001; NNT_{15,9 mies.} = 4 [3; 4]);
- istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali przekonującą całkowitą odpowiedź na leczenia w ramieniu Pvd w porównaniu do Vd dla parametru bezwzględnego, natomiast dla parametru względnego wyniki nie uzyskały istotności statystycznej (3,2% vs 0,7%, OR=4,57 [95%CI: 0,98; 21,33], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,002; 0,05], p=0,03; NNT_{15,9 mies.} =50 [95%CI: 20; 500]);
- istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenia w ramieniu Pvd w porównaniu do Vd (12,5% vs 3,2%, OR=4,25 [95%CI: 2,00; 9,03], p<0,001; RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,14], p<0,0001; NNT_{15,9 mies.} = 12 [95%CI: 8; 20]);
- istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową lub lepszą odpowiedź na leczenia w ramieniu Pvd w porównaniu do Vd (52,7% vs 18,3%, OR=5,00 [95%CI: 3,4; 7,6], p<0,0001; RD=0,34 [95%CI: 0,27; 0,42], p<0,0001; NNT_{15,9 mies.} = 3 [3; 4])

- istotnie statystycznie wiekszy odsetek pacjentow, ktorzy uzyskali bardzo dobra czesciowa odpowiedz na leczenie w ramieniu Pvd w porownaniu do Vd (37,0% vs 14,4%, OR=3,50 [95%CI: 2,31; 5,29], $p < 0,0001$; RD=0,23 [95%CI: 0,16; 0,30], $p < 0,0001$; NNT_{15,9 mies.} = 5 [95%CI: 4; 7]);
- brak istotnej statystycznie roznic w odsetkach pacjentow leczonych Pvd oraz Vd, ktorzy uzyskali czesciowa odpowiedz na leczenie (29,5% vs 31,7%, OR=0,91 [95%CI: 0,63; 1,30], $p = ns$; RD=-0,02 [95%CI: -0,10; 0,06], $p = ns$),
- porownywalna czestość występowania progresji choroby w obu grupach (3,9% vs 5,9%, OR=0,67 [95%CI: 0,30; 1,46], $p = ns$, RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], $p = ns$).

Odpowiednie wyniki przedstawiono w ponizej tabeli.

Tab. 37. Wyniki dotyczace skutecznosci Pvd vs Vd. Odpowiedz na leczenie

Punkt koncowy	Pvd (N=281)	Vd (N=278)	OR* [95%CI]; p	RD** [95%CI]; p	NNT** [95%CI]
Ogólna odpowiedz na leczenie, n (%) [95%CI])	231 (82,2 [77,2; 86,5])	139 (50,0 [44,0; 56,0])	5,02 [3,35; 7,52]; p<0,0001	0,32 [0,25; 0,40]; p<0,0001	4 [3; 4]
Przekonujaca odpowiedz calkowita, n (%) [95%CI])	9 (3,2 [1,5-6,0])	2 (0,7 [0,1-2,6])	4,57 [0,98; 21,33]; p=ns	0,02 [0,002; 0,05]; p=0,03	50 [20; 500]
Odpowiedz calkowita, n (%) [95%CI])	35 (12,5 [8,8-16,9])	9 (3,2 [1,5-6,1])	4,25 [2,00; 9,03]; p<0,001	0,09 [0,05; 0,14]; p<0,0001	12 [8; 20]
VGPR+, n (%) [95%CI])	148 (52,7 [46,7; 58,6])	51 (18,3 [14,0; 23,4])	5,00 [3,4; 7,6]; p<0,0001	0,34 [0,27; 0,42]; p<0,0001	3 [3; 4]
Bardzo dobra odpowiedz czesciowa, n (%) [95%CI])	104 (37,0 [31,4-42,9])	40 (14,4 [10,5-19,1])	3,50 [2,31; 5,29]; p<0,0001	0,23 [0,16; 0,30]; p<0,0001	5 [4; 7]
Odpowiedz czesciowa, n (%) [95%CI])	83 (29,5 [24,3-35,2])	88 (31,7 [26,2-37,5])	0,91 [0,63; 1,30]; p=ns	-0,02 [-0,10; 0,06]; p=ns	-
Choroba stabilna, n (%) [95%CI])	32 (11,4 [7,9-15,7])	106 (38,1 [32,4-44,1])	0,21 [0,13; 0,32]; p<0,0001	-0,27 [-0,34; -0,20]; p<0,0001	-
Progresja choroby, n (%) [95%CI])	11 (3,9 [2,0-6,9])	16 (5,8 [3,3-9,2])	0,67 [0,30; 1,46]; p=ns	-0,02 [-0,05; 0,02]; p=ns	-
Nie do okreslenia, n (%) [95%CI])	7 (2,5 [1,0-5,1])	17 (6,1 [3,6-9,6])	0,39 [0,16; 0,96]; p=0,04	-0,04 [-0,07; -0,003]; p=0,03	-

VGPR+ - bardzo dobra czesciowa lub lepsza odpowiedz na leczenie.

*Wartosc OR dla punktow koncowych: ogólna odpowiedz na leczenie i bardzo dobra czesciowa lub lepsza odpowiedz na leczenie - publikacja Richardson 2019 (badanie OPTIMISMM), pozostale wartosci - obliczenia wlasne na podstawie odsetkow pacjentow z dana odpowiedzia na leczenie.

**Obliczenia wlasne.

Jakość życia

Populacja oceny jakości życia obejmowała 240/281 (85%) pacjentów przyjmujący Pvd oraz 209/278 (75%) pacjentów leczonych Vd. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer*), QLQ-MY20 oraz EQ-5D-3L pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu (Weisel 2020).

Średnie zmiany wyników dla ogólnej jakości życia oraz domen dotyczących funkcjonowania fizycznego, zmęczenia, działań niepożądanych, a także wyniku EQ-5D-3L index były ogólnie stabilne w czasie w obu ramionach leczenia. Odsetek pacjentów, u których doszło do istotnego klinicznie pogorszenia globalnej jakości życia i innych domen szczególnego zainteresowania był podobny w grupach Pvd i Vd (patrz poniższa tabela). Za znaczące klinicznie pogorszenie uznano pogorszenie o ≥ 10 pkt. w stosunku do wartości wyjściowej dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20 oraz $\geq 0,10$ pkt. w stosunku do wartości wyjściowej dla kwestionariusza EQ-5D-3L. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło klinicznie istotne pogorszenie, zmniejszył się w czasie w grupie Pvd, ale wzrastał w grupie Vd (Weisel 2020).

Tab. 38. Odsetek chorych doświadczających istotnego klinicznie pogorszenia w zależności od grupy i wizyty (domeny będące przedmiotem szczególnego zainteresowania) (Weisel 2020).

Domena	Wizyta	Pvd		Vd		OR	95% CI	p
		n	% dla pogorszenia	n	% dla pogorszenia			
Funkcjonowanie w roli								
	C5D1	200	36,5	146	37,0	0,99	0,64-1,55	0,979
	C9D1	158	33,5	86	39,5	0,74	0,42-1,30	0,300
	C19D1	67	28,4	24	33,3	0,99	0,35-2,77	0,979
	C25D1	36	27,8	8	25,0	0,56	0,07-4,69	0,586
Funkcjonowanie emocjonalne								
	C5D1	200	25,0	146	17,1	1,59	0,93-2,71	0,089
	C9D1	158	26,6	86	19,8	1,41	0,73-2,71	0,305
	C19D1	67	20,9	24	20,8	1,14	0,35-3,75	0,830
	C25D1	36	2,8	8	12,5	0,20	0,01-4,17	0,276
Funkcjonowanie poznawcze								
	C5D1	200	28,0	146	26,7	1,07	0,66-1,74	0,788
	C9D1	158	29,1	86	33,7	0,81	0,46-1,43	0,461
	C19D1	67	32,8	24	20,8	2,04	0,61-6,85	0,260
	C25D1	36	22,2	8	37,5	0,41	0,06-2,59	0,352
Funkcjonowanie społeczne								
	C5D1	200	36,5	146	33,6	1,13	0,72-1,77	0,599
	C9D1	158	38,0	86	32,6	1,29	0,73-2,27	0,386
	C19D1	67	25,4	24	20,8	1,29	0,41-4,10	0,649
	C25D1	36	33,3	8	12,5	1,61	0,15-16,79	0,695
Nudności i wymioty								
	C5D1	200	14,5	146	12,3	1,20	0,64-2,25	0,560
	C9D1	158	10,8	86	16,3	0,61	0,28-1,33	0,223

Domena	Wizyta	Pvd		Vd		OR	95% CI	p
		n	% dla pogorszenia	n	% dla pogorszenia			
	C19D1	67	10,4	24	4,2	4,50	0,28-72,12	0,301
	C25D1	36	2,8	8	12,5	0,20	0,01-4,17	0,276
Duszność								
	C5D1	200	28,0	146	24,0	1,18	0,72-1,93	0,520
	C9D1	158	25,3	86	29,1	0,75	0,41-1,37	0,352
	C19D1	67	10,4	24	20,8	0,48	0,12-1,94	0,331
	C25D1	36	16,7	8	50,0	0,27	0,04-1,89	0,198
Bezsenność								
	C5D1	200	23,0	146	25,3	0,85	0,51-1,41	0,529
	C9D1	158	20,9	86	25,6	0,75	0,40-1,40	0,360
	C19D1	67	14,9	24	8,3	1,87	0,38-9,29	0,445
	C25D1	36	5,6	8	25,0	0,13	0,01-1,28	0,067
Utrata apetytu								
	C5D1	200	20,5	146	16,4	1,42	0,81-2,48	0,213
	C9D1	158	22,2	86	20,9	1,09	0,58-2,05	0,792
	C19D1	67	17,9	24	8,3	1,87	0,38-9,25	0,446
	C25D1	36	8,3	8	12,5	0,32	0,02-4,74	0,412
Zaparcia								
	C5D1	200	32,5	146	28,8	1,13	0,71-1,81	0,611
	C9D1	158	30,4	86	18,6	1,85	0,96-3,55	0,066
	C19D1	67	26,9	24	12,5	2,44	0,59-10,16	0,220
	C25D1	36	13,9	8	0,0	NE	NE-NE	0,304
Biegunka								
	C5D1	200	17,5	146	11,0	1,73	0,91-3,30	0,095
	C9D1	158	22,2	86	20,9	1,04	0,54-2,00	0,896
	C19D1	67	16,4	24	12,5	1,35	0,35-5,13	0,648
	C25D1	36	8,3	8	12,5	0,44	0,03-5,71	0,534
Problemy finansowe								
	C5D1	200	15,5	146	11,6	1,30	0,68-2,48	0,428
	C9D1	158	12,7	86	14,0	0,96	0,44-2,07	0,916
	C19D1	67	7,5	24	16,7	0,26	0,05-1,26	0,050
	C25D1	36	8,3	8	12,5	0,20	0,01-4,17	0,276
Peispektywa na przyszłość								
	C5D1	199	23,1	144	20,1	1,17	0,69-1,98	0,563
	C9D1	158	22,8	84	20,2	1,21	0,61-2,40	0,589
	C19D1	67	20,9	23	17,4	1,27	0,38-4,27	0,699
	C25D1	35	20,0	8	12,5	0,60	0,05-7,00	0,675
Obraz ciała								
	C5D1	199	27,1	144	20,1	1,44	0,87-2,39	0,149
	C9D1	158	22,2	83	20,5	1,08	0,56-2,07	0,825

Domena	Wizyta	Pvd		Vd		OR	95% CI	p
		n	% dla pogorszenia	n	% dla pogorszenia			
	C19D1	67	20,9	23	39,1	0,31	0,11-0,91	0,031
	C25D1	35	22,9	8	25,0	1,33	0,14-12,5	0,802

C - cykl; D - dzień.

Tab. 39. Odsetek chorych dowiadczajacych istotnego klinicznie pogorszenia w zaleznosci od grupy i wizyty (Weisel 2020).

Domena	Wizyta	Pvd		Vd		OR	95% CI	P
		n	% dla pogorszenia	n	% dla pogorszenia			
Globalna jakosc zycia								
	C5D1	200	33,0	146	28,8	1,18	0,73-1,89	0,504
	C9D1	158	31,0	86	31,4	0,99	0,55-1,79	0,982
	C19D1	67	23,9	24	29,2	0,90	0,30-2,70	0,848
	C25D1	36	25,0	8	50,0	0,21	0,03-1,57	0,109
Funkcjonowanie fizyczne								
	C5D1	200	37,5	146	32,9	1,23	0,78-1,95	0,366
	C9D1	158	31,6	86	39,5	0,73	0,42-1,27	0,265
	C19D1	67	29,9	24	29,2	1,00	0,34-2,90	0,993
	C25D1	36	22,2	8	25,0	0,23*	0,03-1,97	0,091
Zmęczenie								
	C5D1	200	51,5	146	44,5	1,36	0,88-2,12	0,169
	C9D1	158	44,3	86	44,2	0,96	0,56-1,65	0,889
	C19D1	67	41,8	24	41,7	1,22	0,44-3,41	0,713
	C25D1	36	33,3	8	37,5	0,79	0,11-5,58	0,813
Ból								
	C5D1	200	29,0	146	28,1	1,03	0,64-1,67	0,889
	C9D1	158	25,9	86	26,7	0,98	0,53-1,81	0,948
	C19D1	67	25,4	24	16,7	1,91	0,52-7,05	0,34
	C25D1	36	25,0	8	50,0	0,31	0,05-1,97	0,169
Objawy choroby								
	C5D1	199	15,6	144	16,0	0,95	0,52-1,73	0,865
	C9D1	159	17,0	84	17,9	0,95	0,46-1,96	0,897
	C19D1	67	20,9	23	13,0	2,25	0,51-9,97	0,271
	C25D1	36	13,9	8	25,0	0,68	0,06-7,62	0,746
Działania niepozadane								
	C5D1	199	37,2	144	33,3	1,13	0,72-1,78	0,595
	C9D1	159	33,3	84	34,5	0,89	0,5-1,57	0,692
	C19D1	67	28,4	23	34,8	0,53	0,18-1,58	0,257
	C25D1	36	25,0	8	25,0	0,47	0,07-3,24	0,401
EQ-5D-3L health utility index								
	C5D1	200	32,5	146	31,5	1,1	0,69-1,74	0,694

Domena	Wizyta	Pvd		Vd		OR	95% CI	P
		n	% dla pogorszenia	n	% dla pogorszenia			
	C9D1	159	30,2	85	30,6	1,01	0,55-1,84	0,979
	C19D1	67	25,4	24	33,3	0,8	0,26-2,43	0,705
	C25D1	36	27,8	8	37,5	0,32	0,04-2,29	0,261

C - cykl; D - dzień.

13.2 Analiza bezpieczeństwa: Pvd vs Vd

W badaniu OPTIMISMM przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczce liczby zgonów, występowania powaznych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujcych przerwanie leczenia oraz drugiego pierwotnego nowotworu. Wyniki przedstawiono jako liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły określone zdarzenia niepożądane oraz parametry OR, RD i NNH dla porównania w grupie Pvd i Vd.

W badaniu OPTIMISMM wykazano:

- istotną statystycznie różnicę w zakresie występowania zgonów w trakcie leczenia na korzyść Vd (10% vs 4%, OR=2,31 [95%CI: 1,15; 4,67], p=0,02; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02; NNH_{15,9 mies.} = 20 [10; 100]),
- brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu zgonów w trakcie obserwacji (21% vs 27%, OR=0,71 [95%CI: 0,48; 1,06], p=ns, RD=-0,06 [95%CI: -0,13; 0,01], p=ns),
- brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu zgonów związanych z leczeniem (2% vs 1%, OR=2,96 [95%CI: 0,59; 14,78], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns),
- istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których wystąpiły powazne zdarzenia niepożądane w grupie Pvd w porównaniu z Vd (57% vs 47%, OR=1,83 [95%CI: 1,30; 2,57], p=0,0005, RD=0,15 [0,07; 0,23], p=0,0004, NNH_{15,9 mies.} = 6 [4; 14]),
- istotną statystycznie różnicę w odsetkach pacjentów, którzy przerwali leczenie pomalidomidem w grupie Pvd oraz bortezomibem w grupie Vd na korzyść Pvd (11% vs 19%, OR=0,55 [95%CI: 0,34; 0,90], p=0,02, RD=-0,07 [95%CI: -0,13; -0,01], p=0,01),
- brak istotnej statystycznie różnicy w odsetkach pacjentów, którzy przerwali przyjmowanie któregośkolwiek leku ze schematu z powodu wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (24% vs 17%, OR=1,52 [95%CI: 1,00; 2,31], p=ns, RD=0,07 [95%CI: -0,0001; 0,13], p=ns),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie występowania drugiego pierwotnego nowotworu (3% vs 1%, OR=2,22 [95%CI: 0,68; 7,31], p=ns, RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie występowania inwazyjnego drugiego nowotworu pierwotnego (2% vs <1%, OR=1,95 [95%CI: 0,18; 21,62], p=ns, RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns).

Tab. 40. Wyniki dotyczace bezpieczenstwa w badaniu OPTIMISM: Pvd vs Vd: zgony, powazne zdarzenia niepozadane, zdarzenia niepozadane powodujace przerwanie leczenia, drugi nowotwor pierwotny.

Zdarzenie	Pvd (N=278)	Vd (N=270)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony w trakcie leczenia, n (%)	27 (10)	12 (4)	2,31 [1,15; 4,67]	p=0,02	0,05 [0,01; 0,10]	p=0,02	20 [10; 100]
Zgony w okresie obserwacji, n (%)	59 (21)	74 (27)	0,71 [0,48; 1,06]	p=ns	-0,06 [-0,13; 0,01]	p=ns	na
Zgony związane z leczeniem, n (%)	6 (2)	2 (1)	2,96 [0,59; 14,78]	p=ns	0,01 [-0,01; 0,03]	p=ns	na
Powazne ZN, n (%)	159 (57)	114 (42)	1,83 [1,30; 2,57]	p=0,00005	0,15 [0,07; 0,23]	p=0,0004	6 [4; 14]
ZN powodujace przerwanie przyjmowania glownego leku*	31 (11)	50 (19)	0,55 [0,34; 0,90]	p=0,02	-0,07 [-0,13; -0,01]	p=0,01	na
ZN związane z leczeniem powodujace przerwanie leczenia (dowolny lek)	66 (24)	46 (17)	1,52 [1,00; 2,31]	p=ns	0,07 [-0,0001; 0,13]	p=ns	na
Drugi nowotwor pierwotny, n (%)	9 (3)	4 (1)	2,22 [0,68; 7,31]	p=ns	0,02 [-0,01; 0,04]	p=ns	na
Inwazyjny drugi nowotwor pierwotny, n (%)**	2 (1)	1 (<1)	1,95 [0,18; 21,62]	p=ns	0,003 [-0,01; 0,02]	p=ns	na

ZN - zdarzenia niepozadane.

Zdarzenia niepozadane oceniano w populacji oceny bezpieczenstwa.

W grupie Pvd pomalidomidu, w grupie Vd bortezomibu.

**W grupie Pvd 1 nowotwor hematologiczny i jeden guz lity, w grupie Vd jeden guz lity. Guzy lity zostaly zdiagnozowane po 1,3 mies. oraz 1 mies. od momentu rozpoczecia leczenia odpowiednio w grupie Pvd oraz po miesiacu w grupie Vd. Krótkie czasy wystapienia guzów mogą świadczyć o ich obecności i braku diagnozy klinicznej na poczatku badania.

13.3 Arkusze oceny badania wg Jadad

Tab. 41. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

13.4 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - o własciwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - o niewłasciwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - o brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - o poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - o niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - o brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - o badanie opisane jako zaślepiene lub badanie niez zaślepiene, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - o badanie opisane jako niez zaślepiene, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - o brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - o opisane i własciwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - o brak lub niewłasciwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - o brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - o brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - o opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - o brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - o niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.

- Inne czynniki
 - o brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - o brak danych - nieznane ryzyko błędu.

13.5 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 42. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

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

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zażreć 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, 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 wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparatory (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zażreć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych

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 śmieć).

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:

- czynników zakłócających, oraz
- błędów 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.

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, o raz:

- 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 syntez dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów 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 błędów, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów 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 wszelkiej heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów 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 błędów publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędów publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

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 obszernie 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 [dostęp: 03.03.2021 r.]

13.6 Spis badan włączonych

Tab. 43. Spis badan włączonych do przegladu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywnosc kliniczna		
1	OPTIMISMM	<p><u>Publikacja pehotekstowa (glowna):</u> Richardson P. G., Oriol A., Beksac M., Liberati A. M., Galli M., Schjesvold F., Lindsay J., Weisel K., White D., Facon T., San Miguel J., Sunami K., O'Gorman P., Sonneveld P., Robak P., Semochkin S., Schey S., Yu X., Doerr T., Bensmaine A., Biyukov T., Peluso T., Zaki M., Anderson K., Dimopoulos M., on behalf of the OPTIMISMM trial investigators, Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet Oncology</i>, 2019, 20, 781-794.</p> <p><u>Pozostale publikacje pehotekstowe:</u> Weisel K., Dimopoulos M., Moreau P., Yagci M., Larocca A., Kanate AS, Vural F., Cascavilla N, Basu S, Johnson P, Byeff P, Hus M, Rodriguez-Otero P, Muelduer E, Anttila P, Hayden PJ, Krauth MT, Lucio P, Ben-Yehuda D, Mendeleeva L, Guo S, Yu X, Grote L, Biyukov T, Dhanasiri S, Richardson P. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma</i>. 2020 Aug;61(8):1850-1859. Sunami K, Matsue K, Suzuki K, Takezako N, Shinagawa A, Sakurai S, Tamakoshi H, Biyukov T, Peluso T, Richardson P. Pomalidomide-bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Japanese subset analysis of OPTIMISMM. <i>Cancer Sci</i>. 2020 Jun;111(6):2116-2122. Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson LD Jr, White D, San-Miguel J, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Casal E, Srinivasan S, Yu X, Nguyen TV, Biyukov T, Peluso T, Richardson P. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse. <i>Leukemia</i>. 2020 Sep 7. doi: 10.1038/s41375-020-01021-3. Epub ahead of print.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Dimopoulos M. A., Weisel K., et al., Pomalidomide + Bortezomib + Low-Dose Dexamethasone Vs Bortezomib + Low-Dose Dexamethasone As Second-Line Treatment in Patients with Lenalidomide-Pretreated Multiple Myeloma: A Subgroup Analysis of the Phase 3 Optimism Trial, <i>Blood</i>, 2018, 132: 3278. Richardson P., Rocafiguera A. O., et al., Optimism: Phase 3 trial of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone vs bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-exposed patients with relapsed/refractory multiple myeloma, <i>HemaSphere</i> 2018, 2 (S1), 372-373. Richardson P. G., Bensmaine A., et al., MM-007: A phase 3 trial comparing the efficacy and safety of pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and low-dose dexamethasone (LoDEX [PVD]) versus BORT and LoDEX (VD) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM), <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2015, 33(15). Richardson P. G., Rocafiguera A. O., et al., Pomalidomide (POM), bortezomib, and low-dose dexamethasone (Pvd) vs bortezomib and low-dose dexamethasone (Vd) in lenalidomide (LEN)-exposed patients (pts)

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Phase 3 OPTIMISMM trial, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2018, 36(15), 8001.
		5. Weisel K., Dimopoulos M. A., et al., Health-Related Quality of Life Among Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Received Pomalidomide, Bortezomib, and Low-Dose Dexamethasone Versus Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone - Results from the Phase 3 Optimism Study, <i>Blood</i> , 2018, 132:1960.
		6. Dimopoulos M.A., Weisel K., Moreau P., Anderson L.D., White D., San-Miguel J., Sonneveld P., Engelhardt M., Jenner M., Corso A., Dürig J., Pavic M., Salomo M., Casal E., Jiang R., Srinivasan S., Nguyen T.V., Bensmaine A., Peluso T., Richardson P.G. Pomalidomide + Bortezomib + Dexamethasone After One Prior Line of Therapy in Bortezomib-Pretreated Multiple Myeloma: Subanalysis of OPTIMISMM. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 2019 19:10 Supplement (e32-e33).
		7. Dimopoulos M.A., Weisel K.C., Moreau P., Anderson L.D., White D.J., San-Miguel J., Sonneveld P., Engelhardt M., Jenner M., Corso A., Dürig J., Pavic M., Salomo M., Casal E., Jiang R., Srinivasan S., Nguyen T., Biyukov T., Peluso T., Richardson P.G. Pomalidomide + bortezomib + low-dose dexamethasone after 1 prior line of therapy in patients with lenalidomide-pretreated multiple myeloma: Subanalysis of the phase 3 optimism trial by patient age and prior stem cell transplant. <i>Blood</i> 2019 134 Supplement 1.
		8. Dimopoulos M., Weisel K., Moreau P., Anderson L.D., White D., San Miguel J., Sonneveld P., Engelhardt M., Jenner M., Corso A., Dürig J., Pavic M., Salomo M., Casal E., Jiang R., Srinivasan S., Nguyen T., Biyukov T., Peluso T., Richardson P. Optimism subanalysis: Pomalidomide, bortezomib, dexamethasone after 1 prior line of therapy in relapsed or refractory multiple myeloma by age, prior transplant, and high-risk cytogenetics. <i>HemaSphere</i> 2020 4 Supplement 1 (435-).
		9. Dimopoulos M., Weisel K., Moreau P., Jr L.D.A., White D., Miguel J.S., Sonneveld P., Engelhardt M., Jenner M., Corso A., Dürig J., Pavic M., Salomo M., Casal E., Jiang R., Nguyen T., Peluso T., Richardson P. Pomalidomide, bortezomib, dexamethasone after 1 prior line of therapy in relapsed or refractory multiple myeloma: subanalysis of optimism by age, prior transplant, and high-risk cytogenetics. <i>Hematology, Transfusion and Cell Therapy</i> 2020 42 Supplement 2 (272-273).
		10. Lindsay J., Dimopoulos M., Weisel K., Moreau P., Anderson L.D., White D., San Miguel J., Sonneveld P., Engelhardt M., Jenner M., Corso A., Dürig J., Pavic M., Salomo M., Casal E., Jiang R., Srinivasan S., Biyukov T., Grote L., Peluso T., Richardson P. Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone after one prior line of therapy in bortezomibpretreated multiple myeloma: A subanalysis of the OPTIMISMM phase 3 trial. <i>British Journal of Haematology</i> 2020 189 Supplement 1 (23-24).
		11. Matsue K., Sunami K., Suzuki K., Takezako N., Shinagawa A., Sakurai S., Tamakoshi H., Biyukov T., Peluso T., Richardson P. Pomalidomide + bortezomib + low-dose dexamethasone in Japanese patients with relapsed refractory multiple myeloma: A subgroup analysis of the phase 3 optimism trial. <i>HemaSphere</i> 2019 3 Supplement 1 (966-967).
		12. Prabhala R., Samur M.K., Talluri S., Stekla M., Yenumula C., Lopez M.A., Derebail S., Potluri L.B., Wang A., Katiki A., Vangala S.D., Haas E., Buonopane M.J., Heubeck A.T., Fulciniti M., Szalat R., Lazo-Kallanian S., Hong K., Peluso T., Daley J., Biyukov T., Oriol A., Pierceall W.E., Richardson P.G., Anderson K.C., Thakurta A., Avet-Loiseau H., Munshi N.C. Favorable progression-free survival associated with immune biomarkers modulated by pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: An analysis of phase III study. <i>Blood</i> 2019 134 Supplement 1.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>13. Rao P., Samur M., Talluri S., De rebail S., Potluri L., Haas E., Buonopane M., Heubeck A., Fulciniti M., Lazo-Kallanian S., Hong K., Peluso T., John daley , Biyukov T., Beksac M., Dimopoulos M.A., mohamad hussain , Pierceall W., Richardson P.G., Anderson K.C., Thakurta A., Avet-Loiseau H., Munshi N. Modulation of NK, T, & B cell sub-populations by Pomalidomide predicts favorable progression-free survival (PFS): Results from a large randomized clinical trial in relapsed/refractory myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2019 19:10 Supplement (e167-).</p> <p>14. Schjesvold F., Dimopoulos M., Beksac M., Oriol A., Lindsay J., Marina Liberati A., Galli M., Robak P., Weisel K., Larocca A., Yagci M., Vural F., Anderson L.D., Kanate A.S., Casal E., Jiang R., Srinivasan S., Grote L., Biyukov T., Richardson P. Pomalidomide, bortezomib, dexamethasone after 1 prior line of therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma and renal impairment: Optimism subanalysis. HemaSphere 2020 4 Supplement 1 (465-466).</p> <p>15. Schjesvold F, Dimopoulos MA, Beksac M, Oriol A, Lindsay J, Liberati AM, Galli M, Robak P, Weisel K, Larocca A, Yagci M, Vural F, Anderson LD, Kanate AS, Casal Mendez E, Jiang R, Srinivasan S, Grote L, Biyukov TN, Richardson PG. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone (PVD) in lenalidomide (LEN)-pretreated relapsed refractory multiple myeloma: Subanalysis of patients with renal impairment in OPTIMISMM. Journal of Clinical Oncology. 2020, Volume 38, Issue 15_suppl.</p> <p>16. Dimopoulos, M.; Weisel, K.; Moreau, P.; Jr, L.D. Anderson; White, D.; Miguel, J. San; Sonneveld, P.; Engelhardt, M.; Jenner, M.; Corso, A.; Dürig, J.; Pavic, M.; Salomo, M.; Yu, X.; Nguyen, T. Vi; Bensmaine, A.; Peluso, T.; Zaki, M.; Richardson, P. PF595 pomalidomide + bortezomib + low-dose dexamethasone after one prior line of therapy in patients with lenalidomide-pretreated multiple myeloma: subgroup analysis of the phase 3 OPTIMISMM trial. HemaSphere: June 2019 - Volume 3 - Issue S1 - p 250-251.</p>
2	CASTOR	<p><u>Publikacja pełnotekstowa (główna):</u> Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K., Nooka A. K., Masszi T., Beksac M., Spicka I., Hungria V., Munder M., Mateos M. V., Mark T. M., Qi M., Schecter J., Amin H., Qin X., Deraedt W., Ahmadi T., Spencer A., Sonneveld P. fo the CASTOR Investigators, Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple myeloma, The New England Journal of Medicine, 2016, 375(8), 754-766.</p> <p><u>Abstrakty i pozostałe publikacje pełnotekstowe (wyniki zaktualizowane lub w subpopulacjach chorych):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Avet-Loiseau H., Casneuf T., et al., Evaluation of minimal residual disease (MRD) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone or bortezomib plus dexamethasone, Blood, 2016, 128(22). 2. Avet-Loiseau H., San-Miguel J. F., et al., Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients (Pts) Treated with Daratumumab in Combination with Lenalidomide Plus Dexamethasone (D-Rd) or Bortezomib Plus Dexamethasone (D-Vd): Analysis of Pollux and Castor, Blood, 2018, 132:3272. 3. Avet-Loiseau H., He J., et al., The Relationship between Minimal Residual Disease and Patient Reported Outcomes in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, Blood, 2018, 132:3273. 4. Chanan-Khan A. A., Lentzsch S., Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone Alone for

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Based on Prior Treatment Exposure: Updated Efficacy Analysis of Castor, <i>Blood</i> , 128(22), 3313.
		5. Lentzsch S., Quach H., et al., Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients: An update of overall survival in castor, <i>Blood</i> , 2017, 130:1852.
		6. Lentzsch S., Weisel K., et al., Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DvD) vs bortezomib and dexamethasone (vD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR), <i>Hematological Oncology</i> , 2017, 35, 388-389.
		7. Lentzsch S., Weisel K. C., et al., Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DvD) vs bortezomib and dexamethasone (vD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR), <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2017, 35(15), 8036.
		8. Mateos M. M., Spencer A., et al., Updated efficacy and safety analysis of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DvD) versus bortezomib and dexamethasone (vD) for re-lapsed or refractory multiple myeloma (RRMM; CASTOR), <i>Haematologica</i> , 2018, 103, 30.
		9. Mateos M. V., Estell J., et al., Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: Updated analysis of castor, <i>Blood</i> , 2016, 128 (22), 1150.
		10. Mateos M. V., Spencer A., et al., Daratumumab-based combination regimens in elderly (≥75 years) patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Subgroup analysis of the phase 3 castor and pollux studies, <i>Haematologica</i> , 2017, 102, 109.
		11. Mateos M. V., Spencer A., Safety and efficacy of daratumumab-based regimens in elderly (>=75 y) patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): subgroup analysis of POLLUX and CASTOR, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2017, 35, 15, 8033.
		12. Mateos M. V., Sonnevel P., et al., Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-vD) Versus Bortezomib and Dexamethasone (vD) in First Relapse Patients: Two-Year Update of Castor, <i>Blood</i> , 2018, 132:3270.
		13. Palumbo A., Chanan-Khan A., et al., Phase 3 randomised controlled study of daratumumab, bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Castor, <i>Haematologica</i> , 2016, 101, 340-341.
		14. Palumbo A., Chanan-Khan A. A. A., et al., Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DvD) versus bortezomib and dexamethasone (vD) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2016, 34 (18).
		15. Palumbo A., Dimopoulos M. A., et al., Twin randomized studies of daratumumab (DARA; D) plus standard of care (lenalidomide/dexamethasone or bortezomib/dexamethasone [DRd or DvD]) versus Rd or vD alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): 54767414MMY3003 (Pollux) and 54767414MMY3004 (Castor), <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2015, 33(15).
		16. San-Miguel J., Weisel K., et al., Efficacy by cytogenetic risk status for daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone or bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma, <i>Haematologica</i> , 2017, 107, 1-2.
	Spencer 2018	17. Spencer A., Lentzsch S., et al., Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or

Nr	Oznaczenie	Publikacja
	Usmani 2018	<p>refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR, <i>Haematologica</i>, 2018, 103(12), 2079-2087.</p> <p>18. Spencer A., Hungria V. T. M., et al., Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety analysis of castor, <i>Blood</i>, 2017, 130, 3145.</p> <p>19. Usmani S. Z., Mateos MV., et al., Efficacy of Daratumumab in Combination with Standard of Care Regimens in Lenalidomide-Exposed or -Refractory Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Analysis of the Castor, Pollux, and WWY1001 Studies, <i>Blood</i>, 2018, 132:3288.</p> <p>20. Weisel K. C., San Miguel J., et al., Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (Dvd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status, <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2017, 35, 15, 8006.</p> <p>21. Weisel K., Lentzsch S., et al., Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated analysis of castor, <i>Haematologica</i>, 102, 168-169.</p> <p>22. Weisel K., Lentzsch S., et al., Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) vs bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR), <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i>, 2017, 33(1), S1-S2.</p> <p>23. Weisel K., Palumbo A., et al., Phase 3 randomised study of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) vs bortezomib and dexamethasone (VD) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR, <i>Annals of Oncology</i>, 2016, 27, suppl 6, 9060.</p> <p>24. Weisel K., Spencer A., Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk: Updated subgroup analysis of CASTOR, <i>Blood</i>, 2019, 37(15), 8040.</p> <p>25. Hungria V, Beksac M, Weisel KC, Nooka AK, Masszi T, Spicka I, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Qin X, Fastenau J, Spencer A, Sonneveld P, Garvin W, Renaud T, Gries KS. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. <i>Br J Haematol</i>. 2021 Feb 8. doi: 10.1111/bjh.17321.</p>
	Mateos 2020	<p>26. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, Corradini P, Min CK, Medvedova E, Weisel K, Chiu C, Schecter JM, Amin H, Qin X, Ukropec J, Kobos R, Spencer A. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i>. 2020 Aug 20(8):509-518.</p> <p>27. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin MD, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee JJ, Nooka A, Quach H, Munder M, Lee C, Barreto W, Corradini P, Min CK, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Beksac M, Ovilla R, Jo JC, Shin HJ, Sonneveld P, Casneuf T, DeAngelis N, Amin H, Ukropec J, Kobos R, Mateos MV. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. <i>J Hematol Oncol</i>. 2020 Aug 20;13(1):115.</p>
	Weisel 2019	<p>28. Weisel K.C., Sonneveld P., Mateos M.-V., Hungria V.T.M., Spencer A., Estell J., Barreto W.G., Corradini P., Min C.-K., Medvedova E., Krievata</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>M., Trivedi S., Qin X., Pei H., Ukropec J., Kobos R., Qi M., Nooka A.K. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-MD) versus bortezomib and dexamethasone (MD) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (mm): Four-year update of castor. Blood 2019 134 Supplement 1.</p> <p>29. Weisel K, Sonneveld P, Mateos M-V, Hungria V, Spencer A, Estell J, Barreto W, Corradini P, Min Ch-K, Medvedova E, Krevvata M, Trivedi S, Qin X, Pei H, Ukropec J, Kobos R, Qi M, Nooka A. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Md) Versus Bortezomib and Dexamethasone (MD) in First Relapse Patients (pts) With Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of CASTOR. Poster presented at the 61st American Society Of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; december 7-10, 2019; Orlando, Florida. 3192.</p> <p>30. Weisel, K.; Spencer, A.; Lentzsch, S.; Avet-Loiseau, H.; Mark, T.M.; Spicka, I.; Masszi, T.; Lauri, B.; Levin, M.-D.; Bosi, A.; Hungria, V.; Cavo, M.; Lee, J.-J.; Nooka, A.; Quach, H.; Munder, M.; Lee, C.; Barreto, W.; Corradini, P.; Min, C.-K.; Chanan-Khan, A.A.; Horvath, N.; Capra, M.; Beksac, M.; Orilla, R.; Jo, J.-C.; Shin, H.-J.; Sonneveld, P.; Soong, D.; Casneuf, T.; Chiu, C.; Amin, H.; Ukropec, J.; Qi, M.; Mateos, M.-V. P5596 efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-MD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. HemaSphere: June 2019 - Volume 3 - Issue S1 - p 251.</p>
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
-	-	-
Badania wtaczone do porównania pośredniego - skutecznośc		
1	OPTIMISMM	<p>1. Richardson P. G., Oriol A., Beksac M., Liberati A. M., Galli M., Schjesvold F., Lindsay J, Weisel K., White D., Facon T., San Miguel J., Sunami K., O’Gorman P., Sonneveld P., Robak P., Semochkin S., Schey S., Yu X., Doerr T., Bensmaine A., Biyukov T., Peluso T., Zaki M., Anderson K., Dimopoulos M., on behalf of the OPTIMISMM trial investigators, Pomalidomide, bortezomid, and dexamethasone fo patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial, Lancet Oncology, 2019, 20, 781-794.</p>
2	CASTOR	<p>1. Weisel K.C., Sonneveld P., Mateos M.-V., Hungria V.T.M., Spencer A., Estell J, Barreto W.G., Corradini P., Min C.-K., Medvedova E., Krevvata M., Trivedi S., Qin X., Pei H., Ukropec J., Kobos R., Qi M., Nooka A.K. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-MD) versus bortezomib and dexamethasone (MD) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (mm): Four-year update of castor. Blood 2019 134 Supplement 1.</p> <p>2. Usmani S. Z., Mateos MV., et al., Efficacy of Daratumumab in Combination with Standard of Care Regimens in Lenalidomide-Exposed or -Refractory Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Analysis of the Castor, Pollux, and MMY1001 Studies, Blood, 2018, 132:3288.</p>
Badania wtaczone do porównania pośredniego - bezpieczeństwo		
1	OPTIMISMM	<p>1. Richardson P. G., Oriol A., Beksac M., Liberati A. M., Galli M., Schjesvold F., Lindsay J, Weisel K., White D., Facon T., San Miguel J., Sunami K., O’Gorman P., Sonneveld P., Robak P., Semochkin S., Schey S., Yu X., Doerr T., Bensmaine A., Biyukov T., Peluso T., Zaki M., Anderson K., Dimopoulos M., on behalf of the OPTIMISMM trial investigators, Pomalidomide, bortezomid, and dexamethasone fo patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		lenalidomide (DPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet Oncology</i> , 2019, 20, 781-794.
2	CASTOR	<ol style="list-style-type: none"> 1. Weisel K.C., Sonneveld P., Mateos M.-V., Hungria V.T.M., Spencer A., Estell J., Barreto W.G., Corradini P., Min C.-K., Medvedova E., Krievata M., Trivedi S., Qin X., Pei H., Ukropec J., Kobos R., Qi M., Nooka A.K. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-MD) versus bortezomib and dexamethasone (MD) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (mm): Four-year update of castor. <i>Blood</i> 2019 134 Supplement 1. 2. Spencer A., Lentzsch S., et al., Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR, <i>Haematologica</i>, 2018, 103(12), 2079-2087. 3. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, Corradini P, Min CK, Medvedova E, Weisel K, Chiu C, Schecter JM, Amin H, Qin X, Ukropec J, Kobos R, Spencer A. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2020 Aug 20(8):509-518.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Aruri 2021	Aruri LJ, Americo AD. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. <i>Ann Hematol.</i> 2021 Mar;100(3):725-734.
2	CADTH 2019	pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report. Pomalidomide (Pomalyst) Bortezomib for Multiple Myeloma. September 18, 2019. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10165PomalidomideBortezomibMM_fnCGR_REDACT_EarlyConv_Post_18Sep2019_final.pdf [dostęp 03.03.2021 r.]

13.7 Spis badań wykluczonych

Tab. 44. Spis badań wykluczonych z badań.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	<p>Porównanie stosowania Pd i d (badanie MM-003) Publikacje pełnotekstowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Miguel J. S., Weisel K., et al., Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet Oncology</i>, 2013, 14(11), 1055-1066. 2. Dimpoulous M. A., Weisel K. C., et al., Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone, <i>Haematologica</i>, 2015, 100(10), 1327-1333. 3. Moreau P., Weisel K. C., et al., Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus low-dose 	Brak wspólnego komparatora (szczegółowe uzasadnienie patrz rozdz. 4.1.1).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS), <i>Leukemia & Lymphoma</i>, 2016, 57(12), 2839-2847.</p> <p>4. Morgan G., Palumbo A., et al., Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone, <i>British Journal Of haematology</i>, 2015, 168(6), 820-823.</p> <p>5. San Miguel J. F., Weisel K. C., et al., Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma, <i>Haematologica</i>, 2015, 100(10), 1334-1339.</p> <p>6. Song K. W., Dimopoulos M. A., et al., Health-RELATED quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus LOW-Dose dexamethasone VERSUS HIGH-DOSE dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma, <i>Haematologica</i>, 2015, 100(2), 63-67.</p> <p>7. Weisel K., Dimopoulos M., et al., Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i>, 2015, 15(9), 519-530.</p> <p>8. Weisel K. C., Dimopoulos M. A., et al., Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma, <i>Haematologica</i>, 2016, 101(7), 872-878.</p> <p>Abstrakty:</p> <p>1. Delforge M., Dimopoulos M., et al., Adverse events and management in MM-003, a phase 3 study of pomalidomide+low-dose dexamethasone (pom+LoDEX) vs. high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM), <i>Haematologica</i>, 2013, 98, 329-330.</p> <p>2. Dimopoulos M. A., Lacy M. Q., et al., Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone: Demonstrates a significant progression free survival and overall survival advantage, in relapsed/refractory MM: A phase 3, multicenter, randomized, open-label study, <i>Blood</i>, 2012, 120(21).</p> <p>3. Dimopoulos M. A., Weisel K. A., et al., Final analysis, cytogenetics, long-term treatment, and long-term survival in MM-003, A phase 3 study comparing pomalidomide + low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in Relapsed/Refractory Multiple myeloma (RRMM), <i>Blood</i>, 2013, 122(21).</p> <p>4. Dimopoulos M. A., Weisel K. A., et al., Cytogenetics and long-term survival in MM-003, a phase 3 trial of pomalidomide + low-dose dexamethasone vs. Highdose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma, <i>Haematologica</i>, 2014, 99, 365.</p> <p>5. Miguel J. Weisel K., et al., Efficacy, safety, and QOL in MM-003, a phase 3, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM)+lowdose dexamethasone (LoDEX) vs high-</p>	

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	dose dexamethasone (HiDEX) in rmm, <i>Haematologica</i> , 2013, 98, 475-476.	
6.	Miguel J. F. S., Weisel K., et al., Patient outcomes by prior therapies and depth of response: Analysis of MM-003, a phase 3 study comparing pomalidomide + low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in Relapsed/Refractory Multiple myeloma (RRMM), <i>Blood</i> , 2013, 122(21).	
7.	Moreau P., Weisel K., et al., Impact of stable disease as a response to pomalidomide plus low-dose dexamethasone on survival outcomes in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma in the MM-003 trial, <i>Haematologica</i> , 2015, 100:312.	
8.	Moreau P., Weisel K., et al., Survival outcomes in patients (pts) with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) in the mm 003 trial: Impact of stable disease (SD) as a response to pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM + LoDEX), <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 2015, 158:e77.	
9.	Morgan G., San Miguel J. F., et al., Overall survival of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: Adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone vs. High-dose dexamethasone, <i>Haematologica</i> , 2014, 9, 365-366.	
10.	Morgan G., San Miguel J., et al., Pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM plus LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) for relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Overall survival (OS) results of MM-003 after adjustment for crossover, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2014, 32(15).	
11.	San Miguel J. F., Weisel K. C., et al., MM-003, a phase 3 study of pomalidomide + low-dose dexamethasone vs. High-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma: Outcomes by prior therapy and response depth, <i>Haematologica</i> , 2014, 99, 110.	
12.	San Miguel J. F., Weisel K. C., et al., MM-003: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM), <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2013, 31(15).	
13.	Song K. W., Dimopoulos M. A., et al., Pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) improves health-related quality of life (HRQoL) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed refractory multiple myeloma (RRMM) patients enrolled in MM-003 phase 3 randomized trial, <i>Blood</i> , 2013, 122(21).	
14.	Song K. W., Dimopoulos M. A., et al., Quality of life (QoL) improvements for pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) patients (pts) enrolled in MM-003, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2013, 31(15).	
15.	Weisel K., Dimopoulos M., et al., Analysis of MM-003 patients with moderate renal impairment using pomalidomide + low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) vs. high-dose	

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM), Haematologica, 2013, 98, 105.</p> <p>16. Weisel K., Moreau P., et al., Analyzing the relationship of response and survival in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) in the MM003 trial, Journal of Clinical Oncology, 2015, 33(15).</p> <p>17. Weisel K., San Miguel J. F., et al., MM-003 phase 3 study of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone (POM+LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): POM+LoDEX is beneficial for elderly patients (> 65 years of age), Blood, 2013, 122(21).</p> <p>18. Weisel K. C., San Miguel J. F., et al., Phase 3 study of pomalidomide + low-dose dexamethasone vs. High-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: MM-003 subanalysis of elderly patients (>65 and >70 years of age), Haematologica, 2014, 99, 364-365.</p>	
2	<p>Porównanie stosowania Pd i P (badanie MM-002) Richardson P. G., Siegel D. S., et al., Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study, Blood, 2014, 123(12), 1826-1832.</p>	Brak wspólnego komparatora, niewłaściwa populacja (szczegółowo uzasadnienie patrz rozdz. 4.1.1).
3	<p>Porównanie stosowania różnych dawek pomalidomidu Leleu X., Attal M., et al., Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: intergroupe Francophone du Myélome 2009-02, Blood, 2013, 121(11), 1968-1975</p>	Brak wspólnego komparatora, porównywanie różnych dawek pomalidomidu.
4	<p>Badania dla bendamustyny</p> <p>1. Ponisch W., Mitrou P. S., et al., Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone - a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (DSHO), Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2006, 132(4), 205-212.</p> <p>2. Ponisch W., Noedewieser D., Bendamustine in the treatment of multiple myeloma: results and future perspectives, Seminars in oncology, 2002, 29, 4, Suppl 13, 23-26.</p> <p>3. Schey S., Brown S. R., et al., Bendamustine, thalidomide and dexamethasone combination therapy for relapsed/refractory myeloma patients: results of the MUKone randomized dose selection trial, British journal of haematology, 2015, 170(3), 336-348.</p>	<p>Niewłaściwa populacja (1 linia leczenia)</p> <p>Niewłaściwa populacja (1 linia leczenia)</p> <p>Niewłaściwa populacja (brak wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN), Brak wspólnego komparatora.</p>
5	<p>Paludo J., Mikhael J. R., et al., Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma, Blood, 2017, 130(10), 1198-1204.</p>	Niewłaściwa interwencja (dawki wanie niezgodne z Ch PL).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Baiju, A. S., U. Yadav, et al. (2020). "Current treatment pattern and outcome of chemotherapy regimen in multiple myeloma patients in tertiary care cancer hospital: A prospective and observational study." <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research</i> 62(1): 97-101.	Brak wyników dla analizowanej interwencji
2	Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Wailey DR, Willey JP. Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Expert Rev Hematol.</i> 2020 Sep;13(9):1017-1025.	Brak wyników dla analizowanej interwencji
3	Madduri D, Hagiwara M, Parikh K, Pelletier C, Delea TE, Kee A, Chari A. Real-world treatment patterns, healthcare use and costs in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients in the USA. <i>Future Oncol.</i> 2021 Feb;17(5):503-515.	Brak wyników dla analizowanej interwencji
4	Scott A., Weber N., et al., Real-world' Australian experience of pomalidomide for relapsed and refractory myeloma, Leukemia and Lymphoma, 2018, 59(6), 1514-1516.	Niewłaściwa interwencja (Pd oraz pomalidomid w monoterapii).
5	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. doi: 10.1016/j.leukres.2019.106219.	Brak wyników dla analizowanej interwencji
Opracowania wtórne		
1	Chen M., Zhao Y., et al., Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies, <i>Annals of Hematology</i> , 2018, 97, 6, 925-944.	W przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających stosowanie Pvd.
2	Dimopoulos M. A., Kaufman J. L., et al., A Comparison of the Efficacy of Immunodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i> , 2018, 18, 3, 163-173.	W przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających stosowanie Pvd.
3	Luo X. W., Du X. Q., Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis, <i>Cancer Management and Research</i> , 2018, 10, 2817-2823.	W przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających stosowanie Pvd.
4	Maiese E. M., Ainsworth C., et al., Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis, <i>Clinical Therapeutics</i> , 2018, 40, 3, 480-494.e23.	W przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających stosowanie Pvd.
5	Mushtaq A., Iftikhar A., et al., Pomalidomide Based Regimens for Treatment of Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase II and Phase III Clinical Trials, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 2019, 19(7), 447-461.	W przeglądzie uwzględniono badania oceniające stosowanie Pvd w dawkach niezgodnych z Ch PL.
6	Nachtnebel A. Pomalidomide (Pomalyst®) for the treatment of refractory multiple myeloma or relapsed and refractory multiple myeloma. Menna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). Horizon Scanning in Oncology, 2013, 39.	Niewłaściwa interwencja.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
7	Sparano F., Cavo M., et al., Patient-reported outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review, Supportive care in cancer, 2018, 26(7), 2075-2090.	W przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających stosowanie Pvd.
8	Sun Z., Zheng F., et al., Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized clinical trials, Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2017, 113, 249-255.	W przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających stosowanie Pvd.
9	Zuo Y., Ma X., et al., Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of 37 trials, Oncotarget, 2017, 8, 24, 39805-39817.	W przeglądzie uwzględniono badania oceniające stosowanie Pvd w dawkach niezgodnych z Ch PL oraz badanie jedno ramiennie interwencyjne (Pvd, brak komparatora, dostosowywanie dawki P).

13.8 Krytyczna ocena badan włączonych do analizy

Tab. 45. Krytyczna ocena badania OPTIMSM.

OPTIMSM					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje ^a	Funkcje końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie. Kluczowe fazy III z grupą kontrolną	133 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Portugalii, Austrii, Danii, Finlandii, Francji, Niemczech, Grecji, Irlandii, Izraelu, Japonii, Holandii, Norwegii, Polsce, Portugalii, Rosji, Hiszpanii, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Turcji we Włoszech	chorzy z nawrotowym lub pomym szpikiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio jeden do trzech schematów leczenia, w tym lenalidomidem (mediana czasu obserwacji: 15,9 miesiące)	<ul style="list-style-type: none"> • IVd (I 4mg; V 1,3 mg/m²; d 20 mg), N=281; • Vd (V 1,3 mg/m²; d 20 mg), N=278 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) - czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu; • przeżycie całkowite (OS) - czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, • ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź na leczenie lub lepsza) zgodnie z kryteriami IWG, • czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie), • przeżycie wolne od progresji po leczeniu następnej linii (czas od randomizacji do momentu drugiej obiektywnej progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpi pierwsze), • jakość życia 	AOTMT: IIA Jadad:3
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • chorzy ≥ 18 r.ż.; • świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu klinicznym; • udokumentowana diagnoza szpika plazmocytozowego, choroby mielzaka; • chorzy, którzy otrzymali uprzednio jeden do trzech schematów leczenia szpikiem plazmocytozowym; • udokumentowana progresja choroby podczas lub po ostatnim schemacie leczenia; • chorzy wazniej lezeni schematem zawierającym lenalidomid, przez co najmniej 2 kolejne cykle; 		<ul style="list-style-type: none"> • chorzy lezeni wazniej pomalidomidem; • chorzy z udokumentowaną progresją choroby podczas lub w ciągu 60 dni od ostatniej dawki schematu zawierającego bortezomib w dawce 1,3 mg/m² dwa razy tygodniowo; • neuropatia obwodowa stopnia 2, 3 lub 4 z bólem w ciągu 14 dni przed randomizacją; • nie-wydzielniacy szpik plazmocytozowy; • jedna z następujących nieprawidłowości: całkowita liczba neutrofilów < 1 000/μl, hemoglobina < 8 g/dl, liczba płytek krwi < 75 000/μl, stężenie wapnia w surowicy > 13,5 mg/dl, amiotransferaza asparaginowa lub amiotransferaza alaninowa > 3 x górna granica normy, całkowita bilirubina w surowicy > 1,5 x górna granica normy; • chorzy z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (kłębska kreatynina > 30 ml/min) wymagającymi dializy; • chorzy z wazniejszym rozpoznaniem nowotworu innego niż szpik plazmocytozowy; 			

OPTIAASAAA	
<ul style="list-style-type: none"> • stopieñ sprawooai wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0, 1 lub 2; • kobiety w wieku rozrodazym musz z zobowiazad si z jednoaczasnego stosowania dwooch skutecznych metod antykoagopaji jednoczesnie lub do powstrzymania si od heteroseksualnego kontaktu przez oo najmniej 4 tygodnie przed rozpoczadkiem lezenia; • kobiety musz z zobowiazad si do powstrzymania karmienia piersi podazas lezenia i przynajmniej 4 tygodnie po przerwaniu lezenia; • meozozyni (nawet po przejoiu udanej wazektomii) musz z zobowiazad si do stosowania antykoagopaji podazas kontaktow seksualnych z kobietami w wieku rozrodazym w czasie trwania lezenia i przez oo najmniej 4 tygodnie od ostatniej dawki pomalidomidu, lub 3 miesiacow od ostatniej dawki bortezomibu, w zaleznosci od tego ktory okres jest dluzszy; • pacjenci musz z zobowiazad si do powstrzymania si od oddawania krwi podazas lezenia i przez 4 tygodnie od zakozczenia lezenia 	<ul style="list-style-type: none"> • ahory, u ktorych wystapila a rafilakcja lub nadwazliwoaa na talidomid, bortezomid, lenalidomid, mannitol, bor lub deksametazon; • wysypka a 3 stopnia podazas wazniejszego lezenia talidomidem lub lenalidomidem; • ahory z ahorobami przewodu pokarmowego, ktore mogz zmierniad wahlaniania pomalidomidu; • klinicznie istotny, nieprawidlowy wynik EKG podazas badania przesiewowego, niewydo looo serca, zawet miesnia sercowego w wiazgu 12 miesiacow przed rozpoczadkiem lezenia lub niestabilna lub slabo kontrolowana dawaia piersiowa; • ahory, ktory wiazgu 14 dni przed rozpoczadkiem lezenia mieli plazmoferez z, operacje, radioterapie lub stosowali jakolwiek terapie przeciwo szpiazkowi plazmooytowemu; • stosowanie jakichkolwiek krodkow wiazgu 28 dni lub 5 okresow poltrwania, w zaleznosci ktory okres jest dluzszy; • ahory z przewleklymi ahorobami wymagajacy lezenia sterydami lub lekami immunosupresyjnymi; • kobiety wiazgy lub karmiace piersi z; • sero pozytywne lub aktywne zakazenie wirusowe ludzki m wirusem niedoboru odpornooi (HIV); • aktywne zapalenie wetroby typu A; seropozytywne lub aktywne zapalenie wetroby typu B lub C
Komentarz:	
-	

*OPTIMISMM- bortezomib: w dawce 1,3 mg/m² powierzañcia ka, podawano doaylnie w 1, 4, 8 i 11 dniu w cyklu od 1 do 8 oraz w 1 i 8 dniu w cyklu 9 i kolejnych; deksametazon: doustnie w dawce 20 mg w przypadku pacjentow w wieku ≤75 lat lub 10 mg w przypadku pacjentow w wieku >75 lat, w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 w cyklu od 1 do 8 i w dniach 1, 2, 8, 9 w cyklu 9 i kolejnych; pomalidomid: doustnie w dawce 4 mg w dniach od 1 do 14 w kazdym cyklu 21-dniowym.

Tab. 46. Krytyczna ocena badania CASTOR.

CASTOR					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ooirodkow	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje*	Funkcje koñcowe	Ocena jakooi badania
mi zdy narodowe, wieloooirodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z grup z kontroln z	115 ooirodkow w Stanach Zjednoczonych, Australii, Brazylii, Czechach, Niemczech, Korei, Meksyku, Holandii, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Szwecji, Turcji, na Wegrzech i Ukrainie	ahory z nawrotowym lub opornym szpiazkiem plazmooytowym, u ktorych stosowano oo najmniej jeden wazniejszy schemat lezenia (mediana czasu obserwacji: 7,4 miesiacow - glowna publikacja; dostepne sa rowniez wyniki z dluzszego okresu obserwacji: 19,4 i 31,3 miesiacow)	<ul style="list-style-type: none"> • DVd (D 16 mg/kg; V 1,3 mg/m², d 20 mg), N=251; • Vd (V 1,3 mg/m²; d 20 mg), N=247 	<ul style="list-style-type: none"> • przezycie wolne od progresji (PFS) - czas od randomizacji do momentu wystapienia progresji ahoroby lub zgonu, w zaleznosci od tego oo wystapilo pierwsze; • czas do progresji ahoroby; • aktywity oobetek odpowiedzi; • bardzo dobra czegoiowa odpowiedz lub lepsza; • czas trwania odpowiedzi na lezenie; • czas do uzyskania odpowiedzi na lezenie; • przezycie aktywite (OS) 	A0TMT: IIA Jednod:3

CASTOR	
Kryteria włączenia**	Kryteria wykluczenia**
<ul style="list-style-type: none"> chorzy ≥ 18 r.ż.; chorzy ze szpazkiem plazmooytowym, którzy otrzymali oo najmniej jednq wazniejszq liniq lezenia (1 lub wiqcej aykli schematu lezenia), mieli oo najmniej czqsdowq odpowieď na jednq lub wiqcej wazniejszych terapi i mieli udokumentowanq ahorbq postqpujqcq zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po ostatnim schemacie lezenia; ahoroba mieralna wg kryteriów IMWG podczas badania przesiewowego, stopień sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2, w przypadku ahoryahz u których wystqpiła toksycznosć zwiqzana z wazniejszym lezeniem (w tym neuropatia obwodowa), toksycznosć musi ustqpić lub ustabić zowid się do stopnia ≤ 1, kobiety w wieku rozrodzonym muszq zobowiqzqć się do powstrzymania się od heteroseksualnego stosunku seksualnego albo jednoczesnego stosowania dwóh skutecznych metod antykoncepcji jednocześnie, u kobiet w wieku rozrodzonym negatywny wynik testu ciqżowego (z moczem lub krwi) podczas badania przesiewowego w ciqgu 10-14 dni przed randomizacjq, świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu klinicznym 	<ul style="list-style-type: none"> wazniejsze lezenie DARA lub innq terapiq anty-CD38, liczba neutrofilów < 1 000/mm³, poziom hemoglobiny < 7,5 g/dl, liczba płytek krwi < 75 000/mm³, kłrewno kreatyniny < 20 ml/min/1,73 m² pow. ciała, poziom amiotransferazy asparaginy lub aminotransferazy asparaginy nowiej < 2,5 x górnq granicq normy, poziom bilirubiny < 1,5 x górnq granicq normy; chorzy z ahorbq opornq na bortezomi b lub nieskoceptowalnymi efektami ubocznymi zwiqzanymi ze stosowaniem bortezomi bu; z ahorbq opornq na inny inhibitor proteasomu, lub z obwodowq neuropatiq lub bólem neuropatycznym stopnia ≥ 2, wazniejsze lezenie przeciwko szpazkowi w ciqgu 2 tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuży, przed datq randomizacji, autologiczny ASCT w ciqgu 12 tyg. przed datq randomizacji lub przebyty allogenny SCT (bez względu na czas), osoby planujqce przeszczep komórek macierzystych przed wystqpieniem progresji ahory w badaniu, osoby, u których wykryto nowotwór (inny niq szpazek plazmooytowy) w ciqgu 3 lat przed randomizacjq (z wyjqtkami), rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej ahory płuc FEV1 < 60% od przewidywanej normy lub: rozpoznanie umiarkowane; astma lub wystqpienie astmy w ciqgu ostatni ah 2 lat; seropozytywny, pozytywny wobec ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), zapalenie wętroby typu B lub C; jakiqkolwiek wopóstrniejqce zaborzenie lub ahoroba, które może kolidowqć z procedurami lub wynikami badań klinicznie istotna ahoroba serca, w tym: zawłt miqśnia sercowego w ciqgu 6 miesiqcy przed datq randomizacji lub niestabiłna lub niekontrolowana ahoroba zwiqzana z lub wpływajqca na czynnosć serca; niekontrolowana arytmia lub klinicznie istotne zaburzenia w EKG; QTcF w 12-odprowadzeniowym EKG > 470 ms, chorzy z biakozq komórek plazmatycznych, makroglobulinemiq Waldenströma lub syndromem F0EM6, lub amyloidozq, kobiety w ciqgu, karmiqce piersiq, planujqce zajście w ciqgu podczas włączenia do badania lub w ciqgu 6 miesiqcy po podaniu ostatniej dawki leku; przyjmowanie leków (w tym szczepionek) lub inwazyjne badania medyczne w ciqgu 4 tygodni przed randomizacjq; powazna operacja w ciqgu 2 tygodni przed randomizacjq lub niepełny powrót do zdrowia po wazniejszej operacji, lub zaplanowane zabiegi chirurgiczne waznie, gdy pacjent miaby uczestniczyć w badaniu lub w ciqgu 2 tygodni po podaniu ostatniej dawki leku.
Komentarz:	
-	

*CASTOR - bortezomi b: w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, podawano dożylnie w 1, 4, 8 i 11 dniu wqykh od 1 do 8; deksa metazon: doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 (całkowita dawka wqykh - 160 mg) 8 kolejnych aykli, w których podawano bortezomi b; dawka deksa metazonu w badaniu CASTOR mogła być zmniejszona do 20 mg raz w tygodniu u niektórych pacjentów; daniatumumab: dożylnie w dawce 16 mg/kg masy ciała raz w tygodniu (1, 8 i 15 dni) w ayklu od 1 do 3 (aykle 21-dniowe) raz na 3 tygodnie (dni 1) w ayklu od 4 do 8 (aykle 21-dniowe), a nastqpnie raz na 4 tygodnie (aykle 28-dniowe) do momentu wycofania zgody z badania lub wystqpienia niedopuszczalnej toksycznosci

**dodatkowe kryteria włączenia i wykluczenia (nie uwzględnione w publikacji) pochodzq z protokołu opublikowanego na stronie internetowej czasopisma N Engl J Med: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejma1606088>;

FEV1 - natężenie objętości wydechu wa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second).

Tab. 47. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Arcuri 2021.

Arcuri 2021				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT fazy III	Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym	Nowe interwencje w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego w porównaniu ze schematami zawierającymi lenalidomid lub bortezomib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS ▪ OS
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed i Cochrane z datą odcięcia 21 grudnia 2020 r.		18 badań, w tym 1 dla Pvd vs Vd (OPTIMISMM)		

Tab. 48. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2019.

CADTH 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT opublikowane lub nieopublikowane, abstrakty konferencyjne	Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 schemat leczenia (w tym lenalidomid)	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS ▪ OS ▪ jakość życia ▪ zdarzenia niepożądane ▪ zgony
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library z datą odcięcia 1 sierpnia 2019 r.		1 badanie dla Pvd vs Vd (OPTIMISMM), 5 badań włączonych do metaanalizy sieciowej, w tym badania OPTIMISMM i CASTOR		

13.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 49. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2012).

	Ana liza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.1.1	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1,	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów w systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.1.1	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.1.1	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	5,1	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.5	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.1.1	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.1.1	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiające wykazanie:	4.2.1	
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	0	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5,1	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	7	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5,1	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawiera ją:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN) oraz przewidywana liczba chorych w latach 2019-2023 w Polsce. 18
Rys. 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN) oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2019-2023 w Polsce. 19
Rys. 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN -PCM C90). 19
Rys. 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN -PCM C90). 20
Rys. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla pomali domidu w analizowanym wskazaniu (diagram AUOROM/PRISMA). 43
Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla potencjalnych komparatorów (diagram AUOROM/PRISMA). 44
Rys. 7. Chorzy, którzy nie ukończyli badania OPTIMISMM (OR). 58
Rys. 8. Chorzy, którzy nie ukończyli badania OPTIMISMM (RD). 58
Rys. 9. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu OPTIMISMM (OR). 60
Rys. 10. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu OPTIMISMM (RD). 60
Rys. 11. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CASTOR (OR). 60
Rys. 12. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CASTOR (RD). 60
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu OPTIMISMM (publikacja Richardson 2019): Pvd vs Vd; populacja ITT. Przeżycie wolne od progresji (PFS) - wykres Kaplana-Meiera. 91
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu OPTIMISMM (publikacja Richardson 2019): Pvd vs Vd; subpopulacja pacjentów stosujących wcześniej tylko jedną linię leczenia. Przeżycie wolne od progresji (PFS) - wykres Kaplana-Meiera. 92

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	12
Tab. 2. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce (KRN).....	15
Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce w podziale na płeć chorych (KRN).	16
Tab. 4. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmacytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne) na podstawie danych NFZ (AOTMiT AWA Darżal ex 2018).	20
Tab. 5. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmacytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne bądź współistniejące) na podstawie danych NFZ (AOTMiT AWA Kyp rolis 2018, AOTMiT AWA Kyp rolis 2020).....	20
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 26.02.2021 r.	26
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 26.02.2021 r.	27
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 26.02.2021 r.	28
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 26.02.2021 r.	28
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 26.02.2021 r.	29
Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 26.02.2021 r.	29
Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> , dane na dzień 26.02.2021 r.	30
Tab. 13. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	34
Tab. 14. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	34
Tab. 15. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	38
Tab. 16. Zestawienie odnalezionych badań/publikacji dla analizowanej interwencji oraz komparatorów wybranych w niniejszej analizie.	40
Tab. 17. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	47
Tab. 18. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	48

Tab. 19. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	49
Tab. 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	50
Tab. 21. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	50
Tab. 22. Charakterystyka pacjentów w badaniach OPTIMISMM i CASTOR (populacja całkowita badań).	54
Tab. 23. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	56
Tab. 24. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania OPTIMISMM.	58
Tab. 25. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach OPTIMISMM i CASTOR.	59
Tab. 26. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 04.03.2021 r.	61
Tab. 27. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 04.03.2021 r.	61
Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności Pvd vs Vd oraz DVd vs VD w populacji pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia lenalidomidem. Przeżycie wolne od progresji.	63
Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności Pvd vs Vd oraz DVd vs VD w populacji pacjentów, u których stosowano wcześniej tylko jedną linię leczenia lenalidomidem. Przeżycie wolne od progresji.	64
Tab. 30. Wyniki dotyczące skuteczności Pvd vs Vd oraz DVd vs VD w populacji pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia, w tym lenalidomidem. Odpowiedź na leczenie (ORR) i bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie (VGPR+).	65
Tab. 31. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu OPTIMISMM: Pvd vs Vd i w badaniu CASTOR: DVd vs Vd.	67
Tab. 32. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu OPTIMISMM: Pvd vs Vd i w badaniu CASTOR: DVd vs Vd: hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane.	69
Tab. 33. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pomalidomid.	75
Tab. 34. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pomalidomid.	76
Tab. 35. Porównanie wyników poszczególnych punktów końcowych w zależności od analizowanej populacji badania OPTIMISMM i CASTOR.	83
Tab. 36. Wyniki dotyczące skuteczności Pvd vs Vd. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite.	93
Tab. 37. Wyniki dotyczące skuteczności Pvd vs Vd. Odpowiedź na leczenie	95
Tab. 38. Odsetek chorych doświadczających istotnego klinicznie pogorszenia w zależności od grupy i wizyty (domeny będące przedmiotem szczególnego zainteresowania) (Weisel 2020).	96
Tab. 39. Odsetek chorych doświadczających istotnego klinicznie pogorszenia w zależności od grupy i wizyty (Weisel 2020).	98

Tab. 40. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu OPTIMISMM: Pvd vs Vd: zgony, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, drugi nowotwór pierwotny.	100
Tab. 41. Arkusz oceny badania wg Jadad.	101
Tab. 42. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	104
Tab. 43. Spis badań włączonych do przeglądu.....	109
Tab. 44. Spis badań wykluczonych z badań.	115
Tab. 45. Krytyczna ocena badania OPTIMISMM.	121
Tab. 46. Krytyczna ocena badania CASTOR.	122
Tab. 47. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Arcuri 2021.....	124
Tab. 48. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2019.	124
Tab. 49. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2012).	125

Bibliografia

- ACS Statistics** American Cancer Society. Key Statistics About Multiple Myeloma. <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/about/key-statistics.html> [dostęp 24.02.2021 r.]
- Ailawadhi 2012** 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. *British Journal of Haematology*, 2012, 158(1), 91-8.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- AOTMiT AWA Darzalex 2018** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”. Analiza Weryfikacyjna 2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AWA/080_AWA_4331_12_2018_Darzalex.pdf [dostęp 23.02.2021 r.]
- AOTMiT AWA Kyprolis 2018** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Analiza weryfikacyjna. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf [dostęp 24.02.2021 r.]
- AOTMiT AWA Kyprolis 2020** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Analiza weryfikacyjna. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf [dostęp 24.02.2021 r.]
- ASCO 2019** Mikhael J., Ismaila N., Cheung M. C., Costello C., Dhodapkar M. V., et al., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO AND CCO Joint Clinical Practice Guideline, *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37, 14, 1228-1263.
- BCSH/UKMF 2014** Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA et al. on behalf of the Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum.
- Becker 2011** Becker N., Epidemiology of multiple myeloma, *Recent Results in Cancer Research*, 2011, 183, 25-35.
- CADTH 2019** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pomalyst in combo with dexamethasone and bortezomib for Multiple Myeloma (second-line or beyond) - Details. <https://www.cadth.ca/pomalyst-combination-dexamethasone-and-bortezomib-multiple-myeloma-second-line-or-beyond-details> [dostęp 25.02.2021 r.]
- Durie 2006** Durie B. G. M., Harousseau JL, Miguel J. S., Blade J., Barlogie B., Anderson K., Gertz M., Dimopoulos M., Westin J., Sonneveld P., Ludwig H., Gahrton G., Beksac M., Crowley J., Belch A., Boccadaro M., Turesson I., Joshua D., Vesole D., Kyle R., Alexanian R., Tricot G., Attal M., Merlini G., Powles R., Richardson P., Shimizu K., Tosi P., Morgan G., Rajkumar SV, on behalf of the International Myeloma Working Group, *Leukemia*, 2006, 20, 1467-1473.

EHA-ESMO 2021	Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. <i>Hemasphere</i> . 2021 Feb 3;5(2):e528.
FDA Guidance 2018	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics [dostęp 24.02.2021 r.]
Harousseau 2010	Harousseau JL, Dreyling M; ESMD Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMD Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
Imnovid ChPL	European Medicines Agency. Imnovid (pomalidomide). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 23.02.2021 r.]
IMWG 2021	Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczyszyn A, Sidana S, Raje N, van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hájek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waage A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Driessen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Harousseau JL, Goldschmidt H, Laubach J, Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. <i>Lancet Oncol</i> . 2021 Mar;22(3):e105-e118.
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996;17:1-12.
Jurczyszyn 2011	Jurczyszyn A., <i>Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego</i> , Kraków, 2011.
Kazandijan 2016	Kazandijan D., <i>Multiple Myeloma Epidemiology and Survival, a Unique Malignancy</i> , <i>Seminars in Oncology</i> , 2016, 43(6), 676-681.
KRN	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. <i>Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce</i> . Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 24.02.2021 r.]
KRN - PCM	Krajowy Rejestr Nowotworów. <i>Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych</i> . http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych/ [dostęp: 24.02.2021 r.]
KRN - PCM C90	Krajowy Rejestr Nowotworów. <i>Epidemiologia. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90)</i> . http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych-c90/ [dostęp: 24.02.2021 r.]
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network. <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma</i> . Version 4.2021. http://www.nccn.org [dostęp: 23.02.2021 r.]
NCI 2021	National Cancer Institute. <i>Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)-Health Professional Version</i> .

	<p>https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107 [dostęp 23.02.2021 r.]</p>
NCI SEER	<p>National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html [dostęp 24.01.2021 r.]</p>
NFZ Raport 2019	<p>NFZ Szpiczak plazmocytoowy. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Data publikacji: 31.12.2019. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytoowy.pdf [dostęp 15.03.2021 r.]</p>
Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.	<p>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywienia-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r [dostęp: 25.02.2021 r.]</p>
PGSz 2021	<p>Giannopoulos K, Jamrozak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczynszyn A, Walewski J, Lech-Marañda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Chałiński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytoowych-na-rok-2021 [dostęp 22.02.2021 r.]</p>
PTOK/PUD 2019	<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 rok. Jamrozak K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ [dostęp 22.02.2021 r.]</p>
Rajkumar 2011	<p>Rajkumar S. V., Harousseau J.H., Durie B., Anderson K. C., Dimopoulos M., Kyle R., Blade J., Richardson P., Oriłowski R., Siegel D., Jagannath S., Facon T., Avet-Loiseau H., Lonial S., Palumbo A., Zonder J., Ludwig H., Vesole D., Sezer O., Munshi N. C., San Miguel J., on behalf of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1, Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1, Blood, 2011, 117(18), 4691-4695.</p>
Rozporządzenie MZ 2012	<p>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. Dz.U. 2012 poz. 388.</p>
Szczekliki 2016	<p>Intema Szczekliki 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.</p>
URPL Bendamustyna	<p>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodoru bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. http://uopl.gov.pl/sites/default/files/Bendamustyna%20DHCP%20Letter.pdf [dostęp 24.02.2021 r.]</p>
URPL Komunikat 2016	<p>URPL. Nowe, ważne zalecenia - określenie nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem, http://uopl.gov.pl/sites/default/files/pomalidomide%20WNO%20PSUSA-00010127-201508%20DHPC_PL_final.pdf,</p>

	<p>http://uopl.gov.pl/sites/default/files/Imnovid_Prezes_Acc_DDL_IV_2016.pdf [dostęp 04.03.2021 r.]</p>
URPL Komunikat 2016b	<p>URPL. Innovid (pomalidomid) - przeciwwskazanie do stosowania u kobiet w ciąży i mogących zajść w ciążę (08.09.2014). http://uopl.gov.pl/sites/default/files/Celgene_DDL_2014_02_Pomalidomid.pdf [dostęp 04.03.2021 r.]</p>
Ustawa refundacyjna 2011	<p>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)</p>