

**Lenalidomid (Revlimid®)
w skojarzeniu z bortezomibem
i deksametazonem w leczeniu
dorosłych chorych z nieleczonym
uprzednio szpiczakiem
plazmocytowym, którzy nie
kwalifikują się do przeszczepu**

Analiza kliniczna

Warszawa, 2020

Autorzy

[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

[Redacted]

Streszczenie

Cel analizy

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

Jako komparatory dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanej populacji wybrano schematy oparte na bortezomibie, takie jak: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), oraz schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid). Biorąc pod uwagę dostępność danych klinicznych dla schematu VMP oraz ograniczoną ilość badań klinicznych potwierdzających skuteczność schematu VTD w analizowanej populacji chorych, komparator główny w niniejszej analizie stanowi schemat VMP. Za komparatory dodatkowe uznano schematy VTD i MPT.

Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość pracowni wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

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

Wyniki przeglądu badań

Do dnia 27 maja 2020 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVD) ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd; badanie SWOG S0777) w populacji chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym, bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów MPT, VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem MPT było możliwe poprzez badania RVD vs Rd (SWOG S0777) oraz Rd vs MPT (FIRST), natomiast ze schematem VMP - poprzez badania RVD vs Rd (SWOG S0777), Rd vs MPT (FIRST), MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA). Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego RVD vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego RVD vs VMP.

Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do analizy w większości uniemożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego RVD vs MPT oraz RVD vs VMP (możliwe było jedynie porównanie RVD vs MPT w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem oraz drugich pierwotnych nowotworów). Z tego względu w analizie przedstawiono porównanie bezpośrednie RVD vs Rd (badanie SWOG S0777) oraz uzupełniająco

porównania Rd vs MPT (porównanie bezpośrednie na podstawie badania FIRST) i Rd vs VMP (porównanie pośrednie poprzez badania Rd vs MPT [FIRST], MPT vs MP [IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011] i VMP vs MP [VISTA]).

Rvd vs VMP

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu ze schematem VMP, na podstawie badań SWOG S0777 (Rvd vs Rd), FIRST (Rd vs MPT), IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011 (MPT vs MP) oraz VISTA (VMP vs MP) wykazała:

- w analizie skuteczności:
 - wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie **przeżycia wolnego od progresji choroby** (HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77], p<0,05);
 - na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie **przeżycia całkowitego** (HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77], p<0,05);
- w analizie bezpieczeństwa - **Rd vs VMP**:
 - wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u chorych leczonych lenalidomidem** w skojarzeniu z deksametazonem (OR=4,83 [95%CI: 2,12; 11,04], p<0,05; RD=0,30 [95%CI: 0,17; 0,43], p<0,05), przy czym różnice mogą wynikać z różnej długości stosowania analizowanych schematów w leczeniu (VMP - 9 cykli, Rd stosowany do progresji choroby);
 - wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakrzepicy żył głębokich stopnia 3-4 pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP dla parametru względnego oraz na **istotnie statystycznie większą częstość występowania zakrzepicy żył głębokich stopnia 3-4 w grupie lenalidomidu dla parametru bezwzględnego** (OR=20,71 [95%CI: 0,65; 658,99], p=ns; RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,22], p<0,05);
 - wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania neuropatii czuciowej** u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (OR=0,01 [95%CI: 0,0002; 0,12], p<0,05; RD=-0,18 [95%CI: -0,23; -0,13], p<0,05).

Rvd vs MPT

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) w porównaniu ze schematem MPT, na podstawie badań SWOG S0777 (Rvd vs Rd) oraz FIRST (Rd vs MPT) wykazała:

- w analizie skuteczności:
 - wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie **przeżycia wolnego od progresji choroby** (HR=0,51 [95%CI: 0,39; 0,67], p<0,05);
 - na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie **przeżycia całkowitego** (HR=0,55 [95%CI: 0,41; 0,75], p<0,05);
- w analizie bezpieczeństwa:
 - wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem u chorych leczonych

lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz schematem MPT (OR=1,01 [95%CI: 0,60; 1,70], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,10; 0,08], p=ns);

- o na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz schematem MPT (OR=0,89 [95%CI: 0,39; 2,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns).

VTD vs VMP

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

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

Rvd vs Rd

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) w porównaniu z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd), na podstawie badania SWOG S0777 wykazała:

- w analizie skuteczności:
 - o wykazano **istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji** w grupie chorych leczonych schematem Rvd w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych Rd (mediana PFS: 43 mies. [95%CI: 39; 52] vs 30 mies. [95%CI: 25; 39]; HR=0,712 [96%CI: 0,560; 0,906], p=0,0018);
 - rzędzona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki - mediana PFS: 41 mies. [95%CI: 33; 51] vs 29 mies. [95%CI: 24; 37]; HR=0,742 [96%CI: 0,594; 0,928], p=0,003;

- o wykazano **istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego** w grupie chorych leczonych schematem Rvd w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych Rd (mediana OS: 75 mies. [95%CI: 65; nie osiągnięto] vs 64 mies. [95%CI: 56; nie osiągnięto]; HR=0,709 [95%CI: 0,524; 0,959], p=0,0125);
 - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki - mediana OS: nie osiągnięto vs 69 mies. [95%CI: 58; 86]; HR=0,709 [96%CI: 0,543; 0,926], p=0,0114;
- w analizie bezpieczeństwa:
 - o obserwowano **zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie** w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) (OR=1,55 [95%CI: 0,99; 2,43], p=0,053; RD=0,07 [95%CI: -0,001; 0,15], p=0,052; NNH_{24 mca}=na);
 - o hematologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem niezależnie od stopnia występowały z porównywalną częstością w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd);
 - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące, publikacja Durie 2020) potwierdziła otrzymane wyniki;
 - o spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) występował **krwotok lub krwawienie stopnia ≥ 3** (OR=14,49 [95%CI: 0,82; 255,15], p=ns; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,01; NNH_{24 mca}=34 [95%CI: 19; 156]);
 - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące, publikacja Durie 2020) potwierdziła otrzymane wyniki: krwotok lub krwawienie stopnia ≥ 3 (OR=16,70 [95%CI: 0,96; 291,07], p=ns; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,007; NNH_{24 mca}=29 [95%CI: 16; 105]);
 - o w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) częstości następujących zaburzeń neurologicznych o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem: **zaburzenia neurologiczne niezależnie od stopnia**: OR=2,22 [95%CI: 1,46; 3,38], p=0,0002; RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,23], p=0,0001; NNH_{24 mca}=6 [95%CI: 4; 13]; **ból niezależnie od stopnia**: OR=2,07 [95%CI: 1,43; 3,00], p=0,0001; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,27], p<0,0001; NNH_{24 mca}=5 [95%CI: 3; 11]; **zaburzenia neurologiczne stopnia ≥ 3** : OR=4,00 [95%CI: 2,44; 6,55], p<0,00001; RD=0,22 [95%CI: 0,15; 0,29], p<0,00001; NNH_{24 mca}=4 [95%CI: 3; 6]; **ból stopnia ≥ 3** : OR=3,30 [95%CI: 1,52; 7,13], p=0,002; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], p=0,001; NNH_{24 mca}=12 [95%CI: 7; 31];
 - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące, publikacja Durie 2020) potwierdziła otrzymane wyniki: zaburzenia neurologiczne niezależnie od stopnia: OR=2,40 [95%CI: 1,55; 3,72], p<0,0001; RD=0,16 [95%CI: 0,08; 0,24], p<0,0001; NNH_{24 mca}=6 [95%CI: 4; 11]; ból niezależnie od stopnia: OR=1,95 [95%CI: 1,34; 2,84], p=0,0005; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,25], p=0,0003; NNH_{24 mca}=6 [95%CI: 3; 13]; zaburzenia neurologiczne stopnia ≥ 3 : OR=4,17 [95%CI: 2,54; 6,85], p<0,00001; RD=0,23 [95%CI: 0,16; 0,31], p<0,00001; NNH_{24 mca}=4 [95%CI: 3; 6]; ból stopnia ≥ 3 : OR=2,88 [95%CI: 1,37; 6,08], p=0,005; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,003; NNH_{24 mca}=13 [95%CI: 8; 41];

- o spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) obserwowano następujące zdarzenia: **zaburzenia serca niezależnie od stopnia**: OR=1,63 [95%CI: 1,002 ; 2,64], p=0,049; RD=0,07 [95%CI: 0,001; 0,14], p=0,049; NNH_{24mca}=14 [95%CI: 7; 449]; **zaburzenia układu pokarmowego niezależnie od stopnia**: OR=1,87 [95%CI: 1,19 ; 2,94], p=0,007; RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,006; NNH_{24mca}=9 [95%CI: 5 ; 33]; **zaburzenia układu pokarmowego stopnia ≥3**: OR=3,47 [95%CI: 1,94 ; 6,19], p<0,0001; RD=0,14 [95%CI: 0,08 ; 0,21], p<0,00001; NNH_{24mca}=6 [95%CI: 4 ; 12]; **zaburzenia górnych dróg oddechowych stopnia ≥3**: OR=2,30 [95%CI: 1,03 ; 5,14], p=0,04; RD=0,05 [95%CI: 0,004 ; 0,09], p=0,03; NNH_{24mca}=21 [95%CI: 10 ; 284];
 - w fazie przedłużonej badania (publikacja Durie 2020, mediana okresu obserwacji 84 miesiące) spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) obserwowano następujące zdarzenia: **zaburzenia serca niezależnie od stopnia**: OR=1,87 [95%CI: 1,15 ; 3,06], p=0,01; RD=0,09 [95%CI: 0,02 ; 0,16], p=0,01; NNH_{24mca}=10 [95%CI: 6 ; 46]; **zaburzenia układu pokarmowego niezależnie od stopnia**: OR=1,75 [95%CI: 1,10 ; 2,79], p=0,02; RD=0,09 [95%CI: 0,02 ; 0,16], p=0,02; NNH_{24mca}=11 [95%CI: 6 ; 62]; **zaburzenia oka lub wzroku niezależnie od stopnia**: OR=1,64 [95%CI: 1,05 ; 2,57], p=0,03; RD=0,08 [95%CI: 0,01 ; 0,16], p=0,03; NNH_{24mca}=11 [95%CI: 6 ; 112]; **zaburzenia serca stopnia ≥3**: OR=2,64 [95%CI: 1,14 ; 6,09], p<0,0001; RD=0,05 [95%CI: 0,01 ; 0,10], p<0,0001; NNH_{24mca}=18 [95%CI: 10 ; 103]; **zaburzenia układu pokarmowego stopnia ≥3**: OR=3,21 [95%CI: 1,83 ; 5,61], p<0,0001; RD=0,15 [95%CI: 0,08 ; 0,21], p<0,0001; NNH_{24mca}=6 [95%CI: 4 ; 12];
- o obserwowano zbliżone częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) (OR=0,94 [95%CI: 0,38 ; 2,29], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,04 ; 0,03], p=ns; NNH_{24mca}=na);
 - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące, publikacja Durie 2020) potwierdziła otrzymane wyniki: drugie pierwotne nowotwory: OR=1,13 [95%CI: 0,57 ; 2,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04 ; 0,06], p=ns; NNH_{24mca}=na.

Wnioski

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd; badanie SWOG S0777).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów MPT, VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem MPT było możliwe poprzez badania Rvd vs Rd (SWOG S0777) oraz Rd vs MPT (FIRST), natomiast ze schematem VMP - poprzez badania Rvd vs Rd (SWOG S0777), Rd vs MPT (FIRST), MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (MSTA). Pomimo naturalnych ograniczeń porównania pośredniego takie podejście stanowi jedyną możliwość porównania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze schematem VMP. Zuwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rvd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie

wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rvd vs VMP.

Wyniki porównania bezpośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) wskazują na przewagę Rvd w kontekście zdefiniowanych parametrów klinicznej oceny skuteczności u dorosłych pacjentów z niezczepionym wcześniej szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w tym w szczególności w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa obu schematów leczenia pod względem raportowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie.

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

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

Wprowadzenie finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym w odniesieniu do zwiększania długości życia we wskazanej populacji chorych i zalecanej w wytycznych zarówno polskich (wytyczne Polskiej Unii Onkologii z 2020 roku, wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku), jak i zagranicznych (wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 r., wytyczne *Medical Scientific Advisory Group* z 2019 roku, wytyczne *European Society for Medical Oncology* z 2017 roku, wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 roku, wytyczne *American Society of Clinical Oncology* oraz *Cancer Care Ontario* z 2019 roku).

Słowa kluczowe

lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, szpiczak plazmocytowy, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	3
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Skróty i akronimy	15
1 Cel raportu.....	16
2 Analiza problemu decyzyjnego	17
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	19
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania.....	25
3 Metody.....	26
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	26
3.1.1 Kryteria włączenia.....	26
3.1.2 Kryteria wykluczenia	28
3.2 Źródła danych	28
3.3 Strategia wyszukiwania badań	28
3.4 Selekcja informacji	33
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	33
3.6 Strategia ekstrakcji danych	34
3.7 Analiza statystyczna.....	34
4 Wyniki przeglądu systematycznego	36
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	36
4.1.1 Blommestein 2019.....	36
4.1.2 Cao 2019	37
4.1.3 Gil-Sierra 2020	39
4.1.4 pCODR 2019	40
4.1.5 Piechotta 2020	41
4.1.6 Ramasamy 2019	42
4.1.7 Sekine 2019	43
4.1.8 Ocena jakości badań wtórnych	45
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	49
4.2.1 Metody badań randomizowanych	52
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	59
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	62

4.2.4	Charakterystyka populacji.....	65
4.2.5	Zestawienie punktów końcowych.....	72
4.2.6	Chorzy, którzy nie ukończyli badań	73
4.3	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	79
5	Analiza kliniczna - ocena skuteczności	80
5.1	Rvd vs Rd - porównanie bezpośrednie	82
5.1.1	Przeżycie wolne od progresji.....	84
5.1.1.1	Subpopulacje	85
5.1.2	Przeżycie całkowite	85
5.1.2.1	Subpopulacje	88
5.1.3	Odpowiedź na leczenie	88
5.1.4	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	94
5.2	Rvd vs MPT - porównanie pośrednie.....	96
5.2.1	Przeżycie wolne od progresji.....	98
5.2.2	Przeżycie całkowite	98
5.2.3	Ogólna odpowiedź na leczenie.....	98
5.2.4	Całkowita odpowiedź na leczenie	99
5.2.5	Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	99
5.2.6	Częściowa odpowiedź na leczenie.....	100
5.2.7	Stabilizacja choroby.....	100
5.2.8	Progresja choroby.....	101
5.3	Rvd vs VMP - porównanie pośrednie.....	101
5.3.1	Przeżycie wolne od progresji.....	104
5.3.2	Przeżycie całkowite	104
5.3.3	Całkowita odpowiedź na leczenie	105
5.3.4	Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	105
5.3.5	Częściowa odpowiedź na leczenie.....	106
5.4	VTD vs VMP - porównanie bezpośrednie	106
5.4.1	Przeżycie wolne od progresji.....	108
5.4.2	Przeżycie całkowite	109
5.4.3	Czas do II linii leczenia.....	110
5.4.4	Chorzy otrzymujący II linię leczenia	110
5.4.5	Czas do III linii leczenia.....	111

5.4.6	Chorzy otrzymujący III linię leczenia	111
5.4.7	Odpowiedź na leczenie	112
5.4.8	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	116
5.4.9	Ocena jakości życia.....	117
6	Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa	118
6.1	Rvd vs Rd - porównanie bezpośrednie	119
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	125
6.1.2	Hematologiczne zdarzenia niepożądane	125
6.1.2.1	Przedłużona obserwacja	130
6.1.3	Neurologiczne zdarzenia niepożądane	135
6.1.3.1	Przedłużona obserwacja	137
6.1.4	Pozostałe zdarzenia niepożądane	139
6.1.4.1	Przedłużona obserwacja	150
6.1.5	Drugie pierwotne nowotwory	163
6.1.5.1	Przedłużona obserwacja	163
6.2	Rvd vs MPT - porównanie pośrednie	164
6.2.1	Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	167
6.2.2	Drugie pierwotne nowotwory	167
6.3	Rd vs MPT - porównanie bezpośrednie	167
6.3.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	173
6.3.2	Hematologiczne zdarzenia niepożądane	175
6.3.2.1	Przedłużona obserwacja	178
6.3.3	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane	184
6.3.3.1	Przedłużona obserwacja	190
6.3.4	Drugie pierwotne nowotwory	196
6.3.4.1	Przedłużona obserwacja	201
6.4	Rd vs VMP - porównanie pośrednie	204
6.4.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	208
6.4.1.1	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	208
6.4.2	Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4	208
6.4.2.1	Neutropenia	208
6.4.2.2	Anemia	209
6.4.2.3	Trombocytopenia	209

6.4.3	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.....	210
6.4.3.1	Zapalenie płuc.....	210
6.4.3.2	Zakrzepica żył głębokich.....	210
6.4.3.3	Zaparcia.....	211
6.4.3.4	Neuropatia czuciowa.....	211
6.5	VTD vs WMP - porównanie bezpośrednie.....	212
6.5.1	Zdarzenia niepożądane łącznie.....	215
6.5.2	Hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	216
6.5.3	Zaburzenia układu pokarmowego.....	219
6.5.4	Infekcje.....	221
6.5.5	Zaburzenia układu nerwowego.....	223
6.5.6	Pozostałe zdarzenia niepożądane.....	225
7	Analiza efektywności praktycznej.....	231
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	232
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.....	232
8.2	Europejska Agencja Leków.....	234
8.3	Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki.....	234
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	234
9	Ograniczenia.....	237
10	Dyskusja.....	240
11	Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych.....	244
12	Wnioski.....	256
13	Aneks.....	258
13.1	Strategia wyszukiwania badań - porównanie pośrednie.....	258
13.2	Wyniki wyszukiwania badań - porównanie pośrednie.....	262
13.3	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	263
13.4	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane.....	264
13.5	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	266
13.6	Metoda Buchera.....	271
13.7	Spis badań włączonych do przeglądu.....	272
13.8	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	278
13.9	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych.....	282

13.10	Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania.....	296
13.11	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	304
14	Spis tabel.....	306
15	Spis rycin.....	313
16	Piśmiennictwo	319

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Ch PL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate difference</i>)
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
Rd	lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
Rvd	lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
MP	melfalan w skojarzeniu z prednizonem
MPT	talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
N ₁	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N ₂	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	ilość szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VMF	bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
WHO	World Health Organization
ZN	zdarzenia niepożądane

2 Analiza problemu decyzyjnego

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

[REDAKTOWANE] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.

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

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

Jako komparatory dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych przyjęto najczęściej stosowane w warunkach polskich terapie refundowane, a więc: schematy oparte na bortezomibie, takie jak: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), oraz schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid).

Biorąc pod uwagę dostępność danych klinicznych dla schematu VMP, ograniczoną ilość badań klinicznych potwierdzających skuteczność schematu VTD w analizowanej populacji chorych, oraz ze względu na częstsze stosowanie schematu VMP niż VTD i MPT w analizowanej populacji chorych (odpowiednio 45%, 21% i 12% na podstawie opinii 9 ekspertów klinicznych; patrz *Analiza problemu decyzyjnego*³⁷) schemat ten będzie stanowił główny komparator dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Schematy VTD i MPT będą stanowiły komparatory dodatkowe.

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

[REDAKTOWANE] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych
Intervencja (I)	lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• schemat VMP**• schemat MPT***^• schemat VTD^^†

Kryterium	Charakterystyka
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • odpowiedź na leczenie, • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie. <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3, • zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki, • zdarzenia niepożądane powodujące czasowe przerwanie leczenia, • poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane, • poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane, • pozostałe zdarzenia niepożądane, • zgony, • drugie pierwotne nowotwory.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • badania wtórne, • badania oceniające efektywność praktyczną.

* leczenie początkowe (maksymalnie 8 cykli): lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu, bortezomib we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m² powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 20 mg/dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtarzanych 21-dniowych cykli; kontynuacja leczenia (do progresji choroby): lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cykli, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nie tolerancji);

** bortezomib podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m²/d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9, w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem (melfalan w dawce 9 mg/m²/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4);

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

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

^^ bortezomib 1,3 mg/m², dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28-dniowym cyklu leczenia, deksametazon 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu, talidomid 50 mg na dobę w dniach 1-14 (jeśli dawka jest tolerowana zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę od cyklu 2; podaje się 4-6 cykli leczenia skojarzonego);

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

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Na całym świecie szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych, ok. 10-15% nowotworów układu krwiotwórczego (hematologicznych)^{1,2} i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach nieziarnicznych.³ Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (ok. 1,2-1,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia).² Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie: ok. 5% chorych jest w wieku <60. r.ż., a <2% przed 40. r.ż.¹ Zachorowalność na szpiczaka wynosi średnio 4-6 na 100 tys. osób i jest związana z rasą: 1 nowy przypadek na 100 tys. osób pochodzenia azjatyckiego, 4 na 100 tys. osób² rasy kaukaskiej, 8-10 na 100 tys. osób pochodzenia afrykańskiego.³

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

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

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

3,5 i 2,0 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,6 i 1,0. Współczynniki umieralności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 2,9 i 1,9 w Północnej Europie, 2,7 i 1,9 w Zachodniej Europie, 2,5 i 1,6 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,3 i 0,8.⁴

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

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie, zapadalność na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 0,97% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2017 roku wyniosła 1 600 nowych zachorowań, w tym 821 nowych zachorowań u kobiet i 779 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,00% i 0,94% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,14 i 4,19, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,82 i 2,35 (patrz Tab. 2).⁶ Liczbę nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 407 zgonów w roku 2017 (1,41% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 736 zgonów kobiet i 671 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,63% i 1,23% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,71 i 3,61, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,45 i 1,92 (patrz Tab. 3).⁶ W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań oraz liczbę zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017.

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

Tab. 2. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce.⁷

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

Lewa i do mid (Revl mi d^o) wskoja rzeniu z bortezomi bem i deksa metazo rem w lezeniu doroslych dro ryhcz ni elezonym uprednio szpiczakiem plaz mooytowym, kbrozy nie kwalifikuja sie do przeszczepu - a realizo kbroz na

Rok	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
2008	1172	1092
2009	1132	1169
2010	1247	1123
2011	1306	1146
2012	1413	1223
2013	1504	1164
2014	1498	1282
2015	1541	1327
2016	1452	1332
2017	1600	1407

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

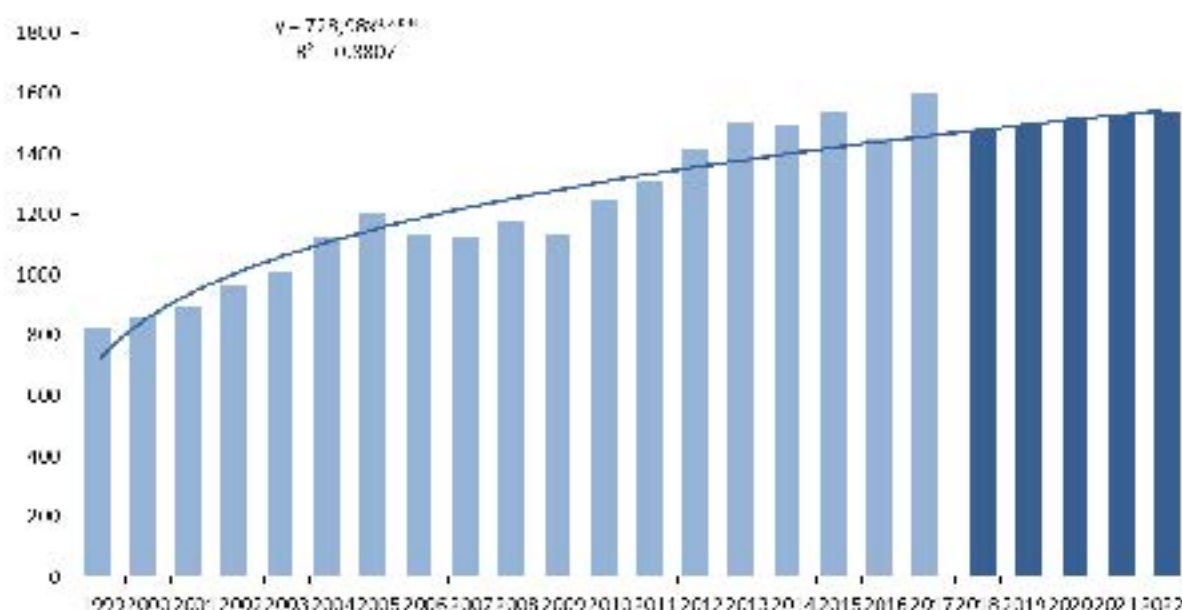
Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W ^o)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W ^o)	Ryzyko skumulowane
mężczyźni								
1999	373	1,99	1,58	0,20	356	1,89	1,51	0,20
2000	408	2,17	1,70	0,21	429	2,28	1,78	0,23
2001	409	2,18	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
kobiety								
1999	456	2,30	1,42	0,19	406	2,04	1,22	0,16
2000	455	2,29	1,34	0,17	446	2,24	1,26	0,17

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W ^o)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W ^o)	Ryzyko skumulowane
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

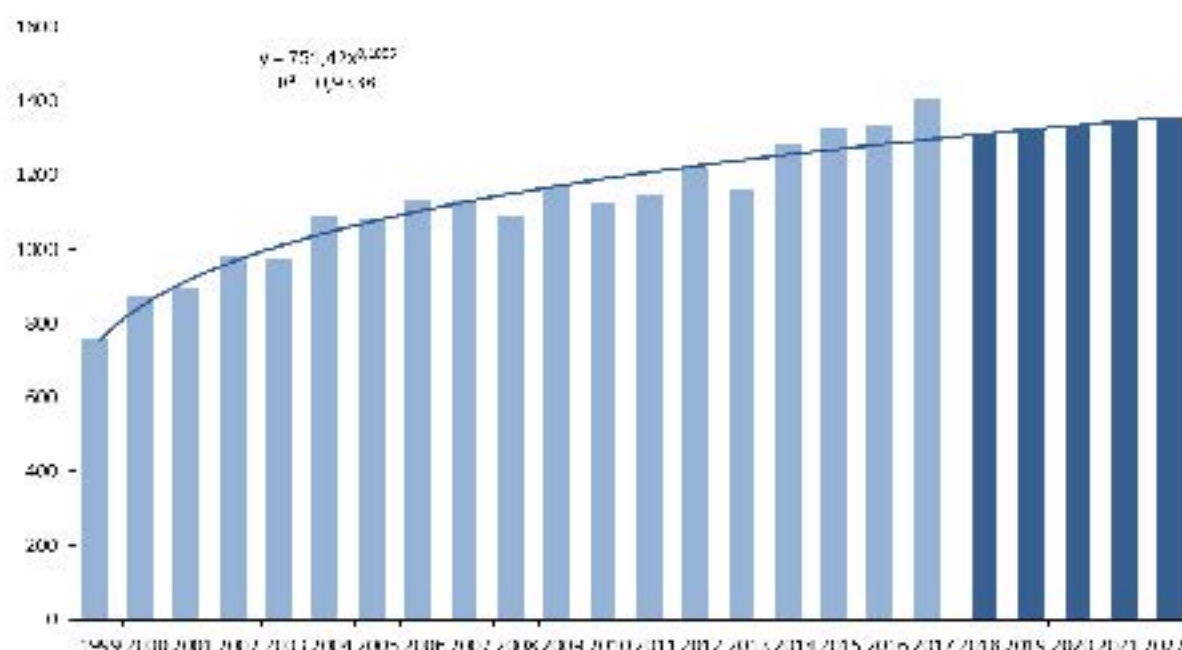
^o populacja świata.

Zgodnie z liczbą zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych oraz liczbą zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce oraz przewidywaną liczbą chorych i zgonów w latach 2017-2022 - patrz poniższe wykresy, zachorowalność i umieralność na szpiczaka mnogiego wzrasta. W latach 1990-2010 trend zachorowalności na szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) charakteryzuje się niewielkim wzrostem - patrz Ryc. 3. Umieralność z powodu szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45.-64. r.ż.) utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci (patrz Ryc. 4). W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65. r.ż.) u obu płci obserwuje się wzrost zachorowalności i umieralności.¹⁰

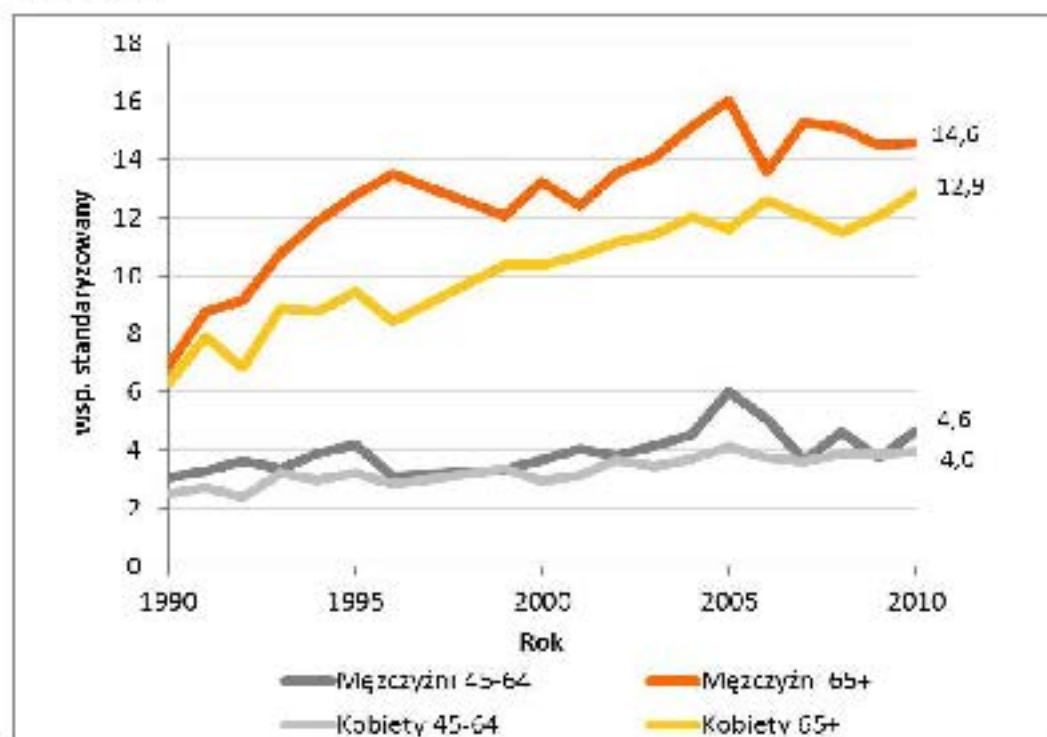
Ryc. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2016 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2017-2021 w Polsce.



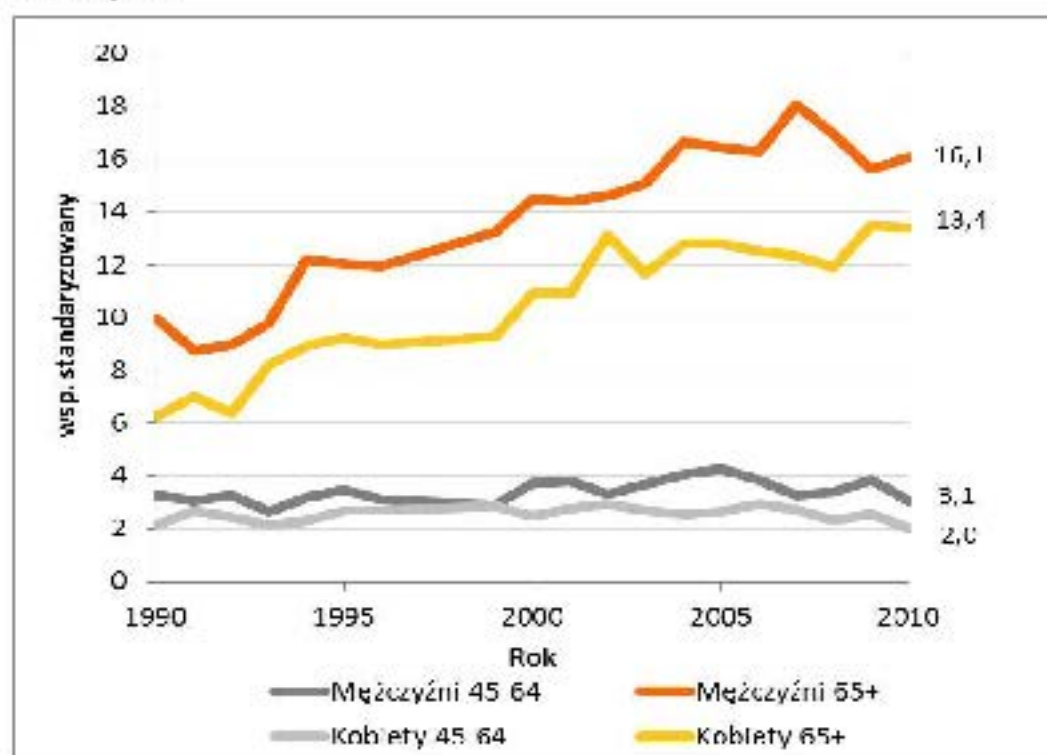
Ryc. 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2016 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2017-2021 w Polsce.



Ryc. 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych. ¹⁹



Ryc. 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych. ¹⁹



2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Leczenie lenalidomidem nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (w leczeniu I linii szpiczaka plazmocytoowego u chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych).

Lenalidomid jest obecnie dostępny w ramach programów lekowych:

- w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego;
- w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q.¹¹

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

Szczegółowy opis wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.

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

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

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

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

Preparaty lenalidomidu, deksametazonu oraz leków stosowanych w ramach schematów MPT, VMP i VTD z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania przedstawiono w aneksie 13.10.

3 Metody

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

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

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

Interwencja (I):

- schemat Rvd:
 - **leczenie początkowe** (maksymalnie 8 cykli): lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu, bortezomib we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m² powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 20 mg/dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtarzanych 21-dniowych cykli;
 - **kontynuacja leczenia** (do progresji choroby): lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cykli (pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji).

Komparatory (C):

- schemat VMP: bortezomib podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m²/d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9, w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem (melfalan w dawce 9 mg/m²/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4);
- schemat MPT: talidomid w dawce 100-200 mg na dobę w dniach 1-42 każdego 42-dniowego cyklu, w skojarzeniu z melfalanem w dawce 0,10-0,25 mg/kg oraz

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

- schemat VTD: bortezomib 1,3 mg/m², dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28 dniowym cyklu leczenia, deksametazon 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu, talidomid 50 mg na dobę w dniach 1-14 (jeśli dawka jest tolerowana zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę od cyklu 2; podaje się 4-6 cykli leczenia skojarzonego).²

Punkty końcowe (O):

- patrz rozdz. 2, Tab. 1.

Rodzaj badań:

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

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

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

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

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

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji dorosłych chorych z niezczernym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

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

² Do analizy włączono badania, w których analizowano stosowanie schematu VTD niezależnie od dawkowania.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia lenalidomidem.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 27 maja 2020 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 27 maja 2020 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 27 maja 2020 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 27 maja 2020 r.,

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku: <https://www.celgene.com/research-development/clinical-trials/celgene-sponsored-trials/>,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialregister.eu; w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

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

Wyniki odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 27 maja 2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (D.M., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: poniższe tabele, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The*

Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

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

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

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów VMP, VTD i MPT. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jako komparator pośredni. Strategię wyszukiwania badań umożliwiających porównanie pośrednie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz schematów VMP, VTD i MPT przedstawiono w aneksie 13.1.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"Multiple Myeloma"[Mesh]	41 413
#2	"Multiple Myeloma"[tw]	51 101
#3	#1 OR #2	51 627
#4	„first line” OR „1 line” OR untreated OR ineligible OR naive OR „newly diagnosed” OR „not previously treated” OR „not eligible”	386 365
#5	#3 AND #4	4 088
#6	lenalidomide [NM]	2 681
#7	lenalidomide [TW]	4 590
#8	Revlimid [TW]	129
#9	Revimid [TW]	9
#10	IMiD3 cpd [TW]	0
#11	CC 5013 [TW]	57
#12	CC5013 [TW]	65
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	4 611
#14	bortezomib [NM]	5 724
#15	bortezomib [TW]	8 944
#16	Velcade [TW]	526
#17	#14 OR #15 OR #16	9 000
#18	#13 AND #17	1 651
#19	#5 AND #18	425

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#20	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]	1 404 216
#21	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta synthesis [ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based [ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category [mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	474 099
#22	"real world" [tw] OR practic* [tw] OR effectiveness [tw] OR retrospective [tw]	2 794 832
#23	#20 OR #21 OR #22	4 190 101
#24	#19 AND #23	227

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#25	animals [MH] NOT humans [MH]	4 739 444
#26	#24 NOT #25	227

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 27.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma'	87 066
#2	'first line' OR '1 line' OR 'untreated' OR 'ineligible' OR 'naive' OR 'newly diagnosed' OR 'not previously treated' OR 'not eligible'	581 604
#3	#1 AND #2	10 147
#4	'lenalidomide'/exp	18 681
#5	lenalidomide	19 443
#6	revlimid	1 451
#7	revimid	79
#8	'lmiD3 cpd'	0
#9	'CC 5013'	437
#10	CC5013	96
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	19 462
#12	'bortezomib'/exp	29 907
#13	bortezomib	30 935
#14	'Velcade'	3 499
#15	#12 OR #13 OR #14	30 972
#16	#11 AND #15	9 029
#17	#3 AND #16	2 025
#18	#17 AND [randomized controlled trial]/lim	145
#19	'review'/exp OR ('literature NEAR/3 review*'):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 918 175
#20	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retacted article'	278 648
#21	#19 AND #20	219 504
#22	('systematic* NEAR/2 (review* OR overview):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	350 263
#23	#21 OR #22	423 165
#24	'retrospective study'/de OR (real AND world) OR practical OR effectiveness	1 936 681
#25	#23 OR #24	2 280 463
#26	#17 AND #25	561
#27	#18 OR #26	671
#28	#27 AND [animals]/lim	19
#29	#27 NOT #28	652

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#30	#29 AND [embase]Aim	647

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 27.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 575
#2	Multiple Myeloma	4 955
#3	#1 OR #2	4 955
#4	'first line' OR 'I line' OR untreated OR ineligible OR naive OR 'newly diagnosed' OR 'not previously treated' OR 'not eligible'	108 242
#5	#3 AND #4	1 919
#6	MeSH descriptor: [lenalidomide] explode all trees	380
#7	lenalidomide	1 882
#8	revlimid	201
#9	revimid	1
#10	'lmiD3 cpd'	0
#11	'CC 5013'	74
#12	CC5013	1
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 901
#14	MeSH descriptor: [bortezomib] explode all trees	434
#15	bortezomib	1 894
#16	Velcade	273
#17	#14 OR #15 OR #16	1 915
#18	#13 AND #17	656
#19	#5 AND #18	375
#20	#19 in Cochrane Reviews	4
#21	#19 in Cochrane Protocols	1
#22	#19 in Trials	370

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 27.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH DESCRIPTOR Multiple myeloma EXPLODE ALL TREES	180
#2	Multiple myeloma	231
#3	#1 OR #2	231
#4	lenalidomide	39
#5	Revlimid	8
#6	#4 OR #5	39
#7	MeSH DESCRIPTOR bortezomib EXPLODE ALL TREES	26
#8	bortezomib	57
#9	Velcade	12

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	#7 OR #8 OR #9	57
#11	#6 AND #10	14
#12	#3 AND #11	14

3.4 Selekcja informacji

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

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

3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (D.M., W.W.).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad¹² i COCHRANE, a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR (patrz aneksy 13.3, 13.4 i 1.1).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - o wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - o równoważności 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 jakoœci randomizowanych badañ klinicznych zakwalifikowanych do przeglqdu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2, natomiast ocenę jakoœci opracowañ wtórnych - w rozdz. 4.1.8.

W aneksie 13.9 przedstawiono krytycznq ocenę włączonych badañ.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesieñ klinicznych (D.M.) przy uŹyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezaleŹnie przez innego badacza (W.W.) pod kątem dokładnoœci.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodlogia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepoŹądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczqce miar efektywnoœci były zmiennymi ciqglymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugq wykorzystano miary względnego w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak róŹnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których naleŹy leczyç, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi koñcowemu albo uzyskaç jeden dodatkowy korzystny punkt koñcowy/efekt terapeutyczny w okreœlonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskaç 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 przeglqdu, częœć wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisujqcego prawdopodobieñstwo zajœcia danego zdarzenia w badanych grupach w okreœlonym czasie, zakładajq, Źe zdarzenie to do tej pory nie wystqpiło.

Analizę liczby zdarzeñ przeprowadzono z wykorzystaniem bezwzględnej częœtoœci zdarzeñ (ang. *incidence rate difference*, IRD) oraz względnego częœtoœci zdarzeñ (ang. *incidence rate ratio*, IRR). Wartoœci te wyznaczono zgodnie z następującymi wzorami:

$$IRD = \frac{\text{l. zdarzeñ}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} - \frac{\text{l. zdarzeñ}_{\text{Konty}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Konty}}}$$

$$IRR = \frac{\text{l. zdarzeñ}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} / \frac{\text{l. zdarzeñ}_{\text{Konty}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Konty}}}$$

Dla obu powyŹszych miar wyznaczono 95% przedziały ufnoœci (95% CI).

W przypadku metaanaliz wyników domyœlnie stosowano stały model danych opierajqcy się na jednorodnoœci analizowanych wyników (ang. *fixed effect model*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się duŹq heterogenicznoœciq potwierdzonq

statystyką (I^2 powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2013. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.¹³

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem z wybranym komparatorem, w celu porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera¹⁴ (patrz aneks 13.6).

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

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd), w porównaniu ze schematami MPT, VMP lub VTD w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury³ lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 27 maja 2020 r. (patrz rozdz. 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 14 publikacji, spośród których 8 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz Spis badań wykluczonych z przeglądu).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo 1 publikację, która spełniła kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM⁵/PRISMA⁶, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono w rozdz. 4.1.8.

Ostatecznie do analizy włączono 6 przeglądów systematycznych oraz 1 opracowanie oceniające raport HTA.

4.1.1 Blommestein 2019

Celem opracowania wtórnego **Blommestein 2019**¹⁷ była metaanaliza sieciowa dotycząca skuteczności terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

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

³ Co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych.

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

- 1 badanie dla Rvd vs Rd (SWOG S0777);
- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 4 badania dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011, Beksac 2010);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA);
- 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT).

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

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

Tab. 8. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Blommstein 2019.

	HR [95%CI]	p
Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie z deksametazonem		
Rvd vs D	0,31 [0,16 ; 0,59]	0,82
VMP vs D	0,39 [0,20 ; 0,75]	0,69
VTD vs D	0,36 [0,15 ; 0,85]	0,71
MPT /MPT-T vs D	0,47 [0,32 ; 0,67]	0,57
Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie z deksametazonem po rozdzieleniu MPT i MPT-T		
Rvd vs D	0,31 [0,16 ; 0,61]	0,82
VMP vs D	0,39 [0,19 ; 0,78]	0,68
VTD vs D	0,36 [0,15 ; 0,89]	0,71
MPT vs D	0,46 [0,30 ; 0,71]	0,58
Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie z MPT/MPT-T		
Rvd vs MPT /MPT-T	0,67 [0,37 ; 1,21]	0,82
VMP vs MPT /MPT-T	0,83 [0,46 ; 1,51]	0,69
VTD vs MPT /MPT-T	0,77 [0,35 ; 1,73]	0,71

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

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

4.1.2 Cao 2019

Celem opracowania wtórnego **Cao 2019**¹⁸ było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej dotyczącej terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

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

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

- 1 badanie dla Rvd vs Rd (SWOG S0777);
- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 4 badania dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011, Beksac 2010);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA).

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące analizowanych porównań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 9. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Cao 2019.

	HR [95%CI]	p
Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie z Rd		
Rvd vs Rd	0,72 [0,56 ; 0,90]	<0,05
MPT vs Rd	1,33 [1,06 ; 1,64]	<0,05
VMP vs Rd	1,18 [0,80 ; 1,69]	ns
Przeżycie całkowite - porównanie z Rd		
Rvd vs Rd	0,72 [0,53 ; 0,96]	<0,05
MPT vs Rd	1,23 [1,02 ; 1,46]*	<0,05*
VMP vs Rd	1,19 [0,85 ; 1,61]	ns

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

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

4.1.3 Gil-Sierra 2020

Celem opracowania wtórnego **Gil-Sierra 2020**⁹ było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej dotyczącej terapii stosowanych w leczeniu chorych z niezleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

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

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

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

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

- 1 badanie dla Rvd vs Rd (SWOG S0777);
- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 1 badanie dla MPT vs MP (Palumbo 2006 - wykluczone z niniejszego przeglądu z uwagi na dawkowanie niezgodne z ChPL [>12 6-tygodniowych cykli]);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA).

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące analizowanych porównań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 10. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Gil-Sierra 2020 - analiza podstawowa.

	HR [95%CI]	p
Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie z Rd		
Rvd vs Rd	0,71 [0,561 ; 0,9]	<0,05
MPT vs Rd	1,392 [1,178 ; 1,634]	<0,05
VMP vs Rd	0,917 [0,53 ; 1,568]	ns
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Rvd vs MPT	0,511 [0,384 ; 0,682]	<0,05
Rvd vs VMP	0,775 [0,43 ; 1,402]	ns

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

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

4.1.4 pCODR 2019

Celem opracowania pCODR 2019²⁰ była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu stosowanego w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął następujące bazy danych: Medline, Embase, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* i PubMed z datą odcięcia do 1 maja 2019 r. W publikacji przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań, uwzględniającą takie słowo kluczowe jak „lenalidomide” i „bortezomib”. Strategię ograniczono do publikacji w języku angielskim. Dodatkowo poszukiwano abstraktów konferencyjnych.

Poszukiwano opublikowanych i nieopublikowanych randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Jako komparatory wybrano: schemat Rd (lenalidomid, deksametazon), CyBORd (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) oraz schemat DRVd (daratumumab, lenalidomid, bortezomib, deksametazon). Poszukiwano badań, w których oceniano przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, jakość życia, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane łącznie, preferencje pacjentów, drugie pierwotne nowotwory oraz czas do kolejnej linii leczenia.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

Do analizy włączono 1 badanie (SWOG S0777) oceniające stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) w porównaniu do stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Schemat Rd).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki badania SWOG S0777 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnione w opracowaniu pCODR 2019.

Tab. 11. Główne wyniki badania SWOG S0777 na podstawie publikacji Durie 2017²¹.

	RVd (N=241)	Rd (N=229)
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Mediana, miesiące	43	30
HR [95%CI], p	0,712 [0,560; 0,906], p=0,0018	
Przeżycie całkowite		
Mediana, miesiące	75	64
HR [95%CI], p	0,709 [0,524; 0,959], p=0,0125	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie		
Mediana, miesiące	52	38
HR, p	0,695, p=0,0133	
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3		
n (%)	198 (82)	169 (75)

RVd - lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem.

Przedstawione dowody naukowe były podstawą do wydania rekomendacji pozytywnej warunkowej dla lenalidomidu stosowanego w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych w Kanadzie.²²

4.1.5 Piechotta 2020

Celem opracowania wtórnego **Piechotta 2019**²³ było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wielolekowych schematów leczenia zawierających bortezomib, lenalidomid i talidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

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

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

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

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

- 1 badanie dla Rvd vs Rd (SWOG S0777);
- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 7 badań dla MPT vs MP (IFM 99-06, IFM-01/01, Sacchi 2011, Beksac 2010, Palumbo 2006, Waage 2010, Wijermans 2010);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA);
- 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT).

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące analizowanych porównań przedstawiono w tabeli poniżej.

	HR/RR [95%CI]	p
Przeżycie całkowite, HR [95%CI]		
Rvd vs MPT	0,65 [0,36; 1,20]	ns

RVD vs VMP	0,71 [0,33; 1,51]	ns
VTD vs VMP	1,09 [0,78; 1,54]	ns
Przeżycie wolne od progresji, HR [95%CI]		
RVD vs MPT	0,55 [0,33; 0,90]	<0,05
RVD vs VMP	0,61 [0,30; 1,24]	ns
VTD vs VMP	0,96 [0,72; 1,28]	ns
Infekcje, RR [95%CI]		
MPT vs RVD	0,58 [0,25; 1,38]	ns
VTD vs VMP	0,89 [0,55; 1,45]	ns
Poważne ZN, RR [95%CI]		
MPT vs RVD	0,63 [0,51; 0,78]	<0,05
VTD vs VMP	0,87 [0,72; 1,07]	ns
ZN powodujące przerwanie leczenia, RR [95%CI]		
MPT vs RVD	0,46 [0,22; 0,98]	<0,05
VMP vs RVD	0,12 [0,04; 0,32]	<0,05
VTD vs VMP	0,97 [0,74; 1,27]	ns

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

4.1.6 Ramasamy 2019

Celem opracowania wtórnego **Ramasamy 2019**²⁴ było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej dotyczącej terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Autorzy analizy przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia do 2 lipca 2019 r., który objął następujące bazy danych: Embase, MEDLINE oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Dodatkowo poszukiwano także badań dostępnych w ramach konferencji międzynarodowych (ESMO, *American Society of Clinical Oncology*, *American Society of Hematology*, *European Hematology Association*, *International Myeloma Workshop*, *the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*). Strategia wyszukiwania została przedstawiona szczegółowo w aneksie.

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

progression free survival, PFS), przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) i odpowiedź na leczenie.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

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

- 1 badanie dla Rvd vs Rd (SWOG S0777);
- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 3 badania dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA).

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące analizowanych porównań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 12. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Ramasamy 2019.

	HR [95%CI]	p
Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie z Rd		
Rvd vs Rd	0,72 [0,56; 0,91]	<0,05
MPT vs Rd	1,45 [1,25; 1,67]	<0,05
VMP vs Rd	1,45 [1,01; 2,01]	<0,05
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Rvd vs MPT	0,50 [0,37; 0,65]	<0,05
Rvd vs VMP	0,51 [0,33; 0,76]	<0,05
Przeżycie całkowite - porównanie z Rd		
Rvd vs Rd	0,72 [0,52; 0,96]	<0,05
MPT vs Rd	1,29 [1,10; 1,51]	<0,05
VMP vs Rd	1,50 [1,06; 2,06]	<0,05
Przeżycie całkowite		
Rvd vs MPT	0,56 [0,39; 0,78]	<0,05
Rvd vs VMP	0,49 [0,31; 0,75]	<0,05

Rvd - lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizolem; VMP - bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizolem.

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

4.1.7 Sekine 2019

Celem opracowania wtórnego **Sekine 2019**²⁵ była metaanaliza sieciowa dotycząca skuteczności terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Autorzy analizy przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia do 1 maja 2018 r., który objął następujące bazy danych: MEDLINE, Embase, LILACS, SciELO i Cochrane CENTRAL oraz doniesienia z głównych międzynarodowych spotkań w dziedzinie hematologii i onkologii. W publikacji przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań, uwzględniającą takie słowa kluczowe jak m.in. „lenalidomid”, „bortezomib” oraz

„dexamethasone”. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych fazy 2 lub 3 oceniających skuteczność terapii stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Wykluczono badania, w których nie podano wartości HR dla przeżycia całkowitego lub przeżycia wolnego od progresji choroby.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków.

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

- 1 badanie dla Rvd vs Rd (SWOG S0777);
- 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST);
- 3 badania dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011);
- 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA);
- 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT).

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

Tab. 13. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Sekine 2019.

	HR [95%CI]	RR [95%CI]	p
Przeżycie wolne od progresji choroby			
Rvd vs VMP	0,54	[0,38; 0,78]	<0,05
Rvd vs MPT	0,51	[0,38; 0,67]	<0,05
Rvd vs VTD	0,62	[0,38; 0,99]	<0,05
Przeżycie całkowite			
Rvd vs VMP	0,65	[0,42; 0,99]	<0,05
Rvd vs MPT	0,62	[0,43; 0,87]	<0,05
Rvd vs VTD	0,6	[0,34; 1,03]	ns
Całkowita odpowiedź na leczenie			
Rvd vs VMP	0,90	[0,71; 1,12]	ns
Rvd vs MPT	1,25	[1,08; 1,42]	<0,05
Rvd vs VTD	0,83	[0,62; 1,12]	ns
Ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa)			
Rvd vs VMP	0,91	[0,37; 2,19]	ns
Rvd vs MPT	2,72	[1,51; 5,07]	<0,05
Rvd vs VTD	1,1	[0,24; 5,13]	ns
Hematologiczne zdarzenia niepożądane - porównanie z MPT			
Rvd vs MPT	0,6	[0,47; 0,78]	<0,05
VTD vs MPT	0,15	[0,06; 0,32]	<0,05
VMP vs MPT	0,68	[0,52; 0,89]	<0,05
Se rcowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane - porównanie z MPT			
Rvd vs MPT	2	[0,83; 5,26]	ns
VTD vs MPT	-	-	-
VMP vs MPT	-	-	-

	HR [95%CI]	RR [95%CI]	p
Zaburzenia przewodzenia pokarmowego - porównanie z MPT			
Rvd vs MPT	-	-	-
VTD vs MPT	10,1	[3,12 ; 37,0]	<0,05
WMP vs MPT	5,55	[2,38 ; 15,3]	<0,05
Infekcje - porównanie z MPT			
Rvd vs MPT	1,35	[0,82 ; 2,25]	ns
VTD vs MPT	1,15	[0,43 ; 3,02]	ns
WMP vs MPT	1,38	[0,78 ; 2,46]	ns
Neurologiczne zdarzenia niepożądane - porównanie z MPT			
Rvd vs MPT	1,10	[0,014 ; 0,37]	<0,05
VTD vs MPT	47,37	[14,57 ; 218,36]	<0,05
WMP vs MPT	3,33	[1,11 ; 100]	<0,05
Zakrzepowe zdarzenia niepożądane - porównanie z MPT			
Rvd vs MPT	1,01	[0,5 ; 2,08]	ns
VTD vs MPT	1,56	[0,18 ; 13,6]	ns
WMP vs MPT	0,38	[0,06 ; 2,32]	ns

Rvd - lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; MPT - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; WMP - bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; VTD - bortezomib w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem.

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

4.1.8 Ocena jakości badań wtórnych

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

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

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

Tab. 14. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Blommestein 2019	Ca o 2019	Gil-Sierra 2020	pCODR 2019	Piechotta 2020	Ramasaury 2019	Selkine 2019
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Brak informacji	Brak informacji	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Brak informacji	Brak informacji	Brak informacji	Brak informacji	Tak	Brak informacji	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Tak	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Blommestein 2019	Ca o 2019	Gil-Sierra 2020	pCODR 2019	Piechotta 2020	Ramasamy 2019	Selkine 2019
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Tak	Tak	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Tak	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Tak	Nie	Nie	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Tak	Tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględnili ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Brak informacji	Tak	Tak	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie

Lera lidomid (Revimid®) wskazażeniu z bortezomibi deksametazonem wlezeniu doroslychahoryahz niezakonyu przednio szpiazkiem plazmocytowym , którzy nie kwalifikują się do przeszczepu analiza kliniczna

Ocena jakości badań wtórnych	Blommestein 2019	Ca o 2019	Gil-Sierra 2020	pCODR 2019	Piechotta 2020	Ramasamy 2019	Selina 2019
prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?							
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Ogólna ocena	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Wysoka	Krytycznie niska	Krytycznie niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u dorosłych chorych z niezczernym układowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem z wybranym komparatorem (schemat MPT, schemat VMP i schemat VTD) poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 35 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM¹⁵/PRISMA¹⁶, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono na poniższym rysunku.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd; badanie SWOG S0777²¹).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów MPT, VMP i VTD. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) jako komparator pośredni.

W toku przeszukiwań baz danych dotyczącego porównania pośredniego 1447 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 48 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono dodatkowo 41 opracowania pierwotne, które dotyczyły 6 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 13.2).

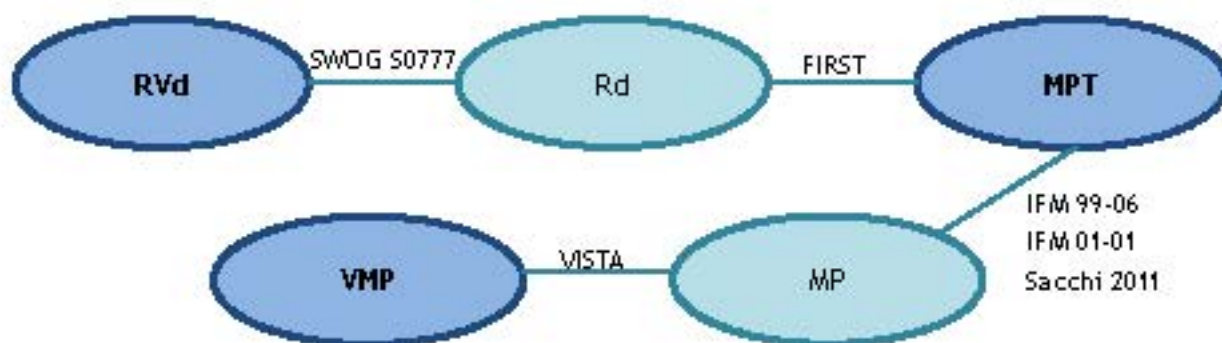
Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównań pośrednich, zakwalifikowano 7 badań (23 publikacje i 18 abstraktów konferencyjnych), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie Vrd vs Rd (SWOG S0777);
- 1 badanie porównujące stosowanie Rd vs MPT (FIRST);
- 3 badania porównujące stosowanie MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011);
- 1 badanie porównujące stosowanie VMP vs MP (VISTA);
- 1 badanie porównujące stosowanie VTD vs VMP (UPFRONT).

Porównanie pośrednie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze schematami MPT i VMP było możliwe zgodnie z poniższym schematem. Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rvd vs VTD, w analizie

przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego RVd vs VMP.

Ryc. 5. Schemat porównania pośredniego RVd z MPT i VMP.



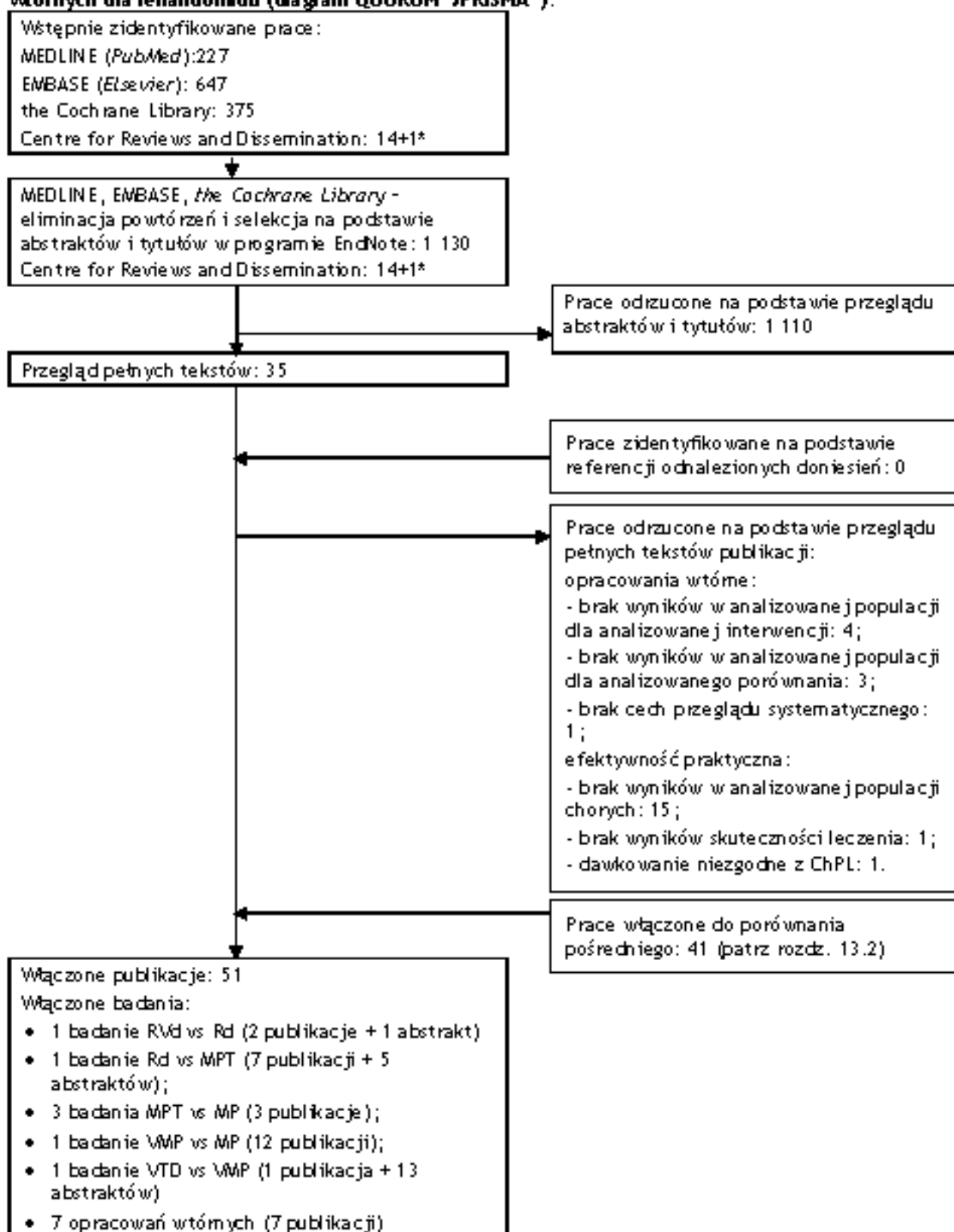
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analizami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.7.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.8.

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla lenalidomidu (diagram QUOROM[®]/PRISMA[®]).



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

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (RVd vs Rd; badanie SWOG S0777²¹).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów MPT, VMP i VTD. Porównanie pośrednie w przypadku poszczególnych porównań było możliwe przez następujące badania:

- ze schematem MPT - poprzez badania RVd vs Rd (SWOG S0777) oraz Rd vs MPT (FIRST²⁶);
- ze schematem VMP - poprzez badania RVd vs Rd (SWOG S0777), Rd vs MPT (FIRST), MPT vs MP (IFM 99-06,²⁷ IFM 01-01,²⁸ Sacchi 2011²⁹) oraz VMP vs MP (VISTA³⁰);
- ze schematem VTD - poprzez badania RVd vs Rd (SWOG S0777), Rd vs MPT (FIRST), MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011), VMP vs MP (VISTA) oraz VTD vs VMP (UPFRONT³¹).

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

Włączone do analizy badania były wieloośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami i klinicznymi z randomizacją. W badaniu SWOG S0777 nie podano informacji o lokalizacji ośrodków, natomiast badanie UPFRONT zostało przeprowadzone w ośrodkach w USA. Pozostałe badania były badaniami międzynarodowymi.

Badania SWOG S0777, FIRST, Sacchi 2011, VISTA i UPFRONT zostały przeprowadzone bez zaślepienia. W badaniach IFM 99-06 i IFM 01-01 nie podano informacji o zaślepieniu.

Mediana okresu obserwacji w badaniu SWOG S0777 wynosiła 55 miesięcy (publikacja Durie 2017²¹) lub 84 miesiące (publikacja Durie 2020²²). Mediany okresów obserwacji w pozostałych włączonych do analizy badaniach wynosiły:

- FIRST: 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014²⁶), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016²³) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018²⁴);
- IFM 99-06: 36,8 miesiąca oraz 51,5 miesiąca;
- IFM 01-01: 47,5 miesiąca;
- Sacchi 2011: 30 miesięcy;
- VISTA: 16,3 miesiąca (publikacja Miguel 2008³⁰), 36,7 miesiąca (publikacja Mateos 2010²⁵), 60,1 miesiąca (publikacja Miguel 2013²⁶);
- UPFRONT: 42,7 miesiąca.

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

Do badania SWOG S0777 włączono dorosłych chorych z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. W pozostałych badaniach populację stanowili dorośli chorzy z nowozdiagnozowanym /uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie

kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Do badań włączono od 135 do 1623 chorych.

Stosowane w badaniach schematy leczenia MP różnią się pod względem długości cyklu (badanie Sacchi 2011: cykle 28-dniowe; pozostałe badania: cykle 42-dniowe) oraz dawkowania (melfalan: 0,20-0,25 mg/kg oraz 9 mg/m²; prednizon: 2 mg/kg oraz 60 mg/m²). Podobnie stosowane w badaniach schematy MPT (talidomid w dawce 100-400 mg/d dodany do stosowanych schematów MP) i schematy VMP (badanie VISTA: melfalan w dawce 9 mg/m²/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4, bortezomib w dawce 1,3 mg/m²/d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9; badanie UPFRONT: do 24 tygodnia (8 cykli po 21 dni): bortezomib 1,3 mg/m², w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, melfalan 9 mg/m² i prednizon 60 mg/m² między 1 a 4 dniem (w każdym cyklu), po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni): bortezomib 1,6 mg/m², w dniu 1, 8, 15 i 22). Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rvd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rvd vs VMP.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w 4 badaniach objęła wszystkich randomizowanych pacjentów (w badaniu SWOG S0777 - wszystkich pacjentów kwalifikujących się do badania). W pozostałych badaniach populację ITT zdefiniowano jako chorych, którzy otrzymali leczenie. Bezpieczeństwo we wszystkich badaniach oceniono u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

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

Tab. 15. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
RVD vs Rd							
SWD G 50777	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte)	Równoległe	139 ośrodków (brak informacji o lokalizacji ośrodków)	5257	publikacja Durie 2017 - mediana 55 mies., publikacja Durie 2020 - mediana 84 mies.	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych	<ul style="list-style-type: none"> • RVD (8 cykli po 21 dni), † N=264 • Rd do progresji choroby, * N=261
Rd vs MPT							
FIRST	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte)	Równoległe	246 ośrodków w 18 krajach Europy, Ameryki Północnej i regionu Azji i Pacyfiku	1623	publikacja Benboubker 2014 - mediana 37 mies., publikacja Hulin 2016 - mediana 45,5 mies., publikacja Facon 2018 - mediana 67 mies.	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	<ul style="list-style-type: none"> • Rd do progresji choroby, * N=535 • Rd 72 tyg. (18 cykli), * N=541 • MPT 72 tyg. (12 cykli), ** N=547
MPT vs MP							
IFM 99-06	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (brak danych o zaślepieniu)	Równoległe	73 ośrodki we Francji, Belgii i Szwajcarii	447	mediana 36,8 mies., mediana 51,5 mies.	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	<ul style="list-style-type: none"> • MPT 72 tyg. (12 cykli), † N=125 • MP 72 tyg. (12 cykli), †† N=196 • MEL100, N=126
IFM 01-01	Międzynarodowe, wieloośrodkowe,	Równoległe	44 ośrodki we Francji i Belgii	232	mediana 47,5 mies.	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem	<ul style="list-style-type: none"> • MPT 72 tyg. (12 cykli), † N=115

Lerafido mid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym przedmózgiem plazmocytozowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu autologicznego

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (brak danych o zaślepieniu)					plazmocytozowym, w wieku ≥ 75 lat	•MP 72 tyg. (12 cykli), †† N=117
Sacchi 2011	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte)	Równoległe	Bd	135	mediana 30 mies.	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	•MPT 24-48 tyg. (6-12 cykli), ‡ N=70 •MP 24-48 tyg. (6-12 cykli), †† N=65
VMP vs MP							
VISTA	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte)	Równoległe	151 ośrodków w 22 krajach w Europie, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej i Azji	682	publikacja Miguel 2008 - mediana 16,3 mies., publikacja Mateos 2010 - mediana 36,7 mies., publikacja Miguel 2013 - mediana 60,1 mies.	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	•VMP 54 tyg. (9 cykli), ^ N=344 •MP 54 tyg. (9 cykli), ^^ N=338
VTD vs VMP							
UPFRONT	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez	Równoległe	159 ośrodków w USA	502	mediana 42,7 mies.	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	•VMP 24 tyg. (8 cykli), \$ N=167 •VTD 24 tyg. (8 cykli), \$\$ N=167 •VD 24 tyg. (8 cykli), \$\$\$ N=168

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
	zaślepienia (badanie otwarte)						

RVd - lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; MEL100 - przeszczep + melfalan 100 mg/m² (ramię nieuwzględnione w analizie); VMP - bortezomib, melfalan, prednizon;

T randomizowano 525 chorych (264 w grupie RVi 261 w grupie Rd), jednak włączonych do badania zostało 472 chorych (242 w grupie RVi 230 w grupie Rd), pozostałych chorych wykluczono z uwagi na m.in. brak spełnienia kryteriów włączenia lub niewystarczające dane początkowe;

Y leczenie początkowe (do 8 cykli): lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu, bortezomib we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m² powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 20 mg/dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtarzanych 21-dniowych cykli, kontynuacja leczenia - schemat Rd do progresji choroby;

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

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

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

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

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

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

‡ melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4, talidomid w dawce 100 mg/d;

‡‡ melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4, placebo;

^ melfalan w dawce 9 mg/m²/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4, bortezomib w dawce 1,3 mg/m²/d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9;

^^ melfalan w dawce 9 mg/m²/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4;

§ bortezomib 1,3 mg/m², w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, melfalan 9 mg/m² i prednizon 60 mg/m² między 1 a 4 dniem (w każdym cyklu); po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni): bortezomib 1,6 mg/m², w dniu 1, 8, 15 i 22;

§§ bortezomib 1,3 mg/m², w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 [cykle 1 to 4], a potem 1, 2, 4 i 5 [cykle 5 to 8], talidomid 100 mg między 1 a 21 dniem (w każdym cyklu); po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni): bortezomib 1,6 mg/m², w dniu 1, 8, 15 i 22;

§§§ bortezomib 1,3 mg/m², w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 [cykle 1 to 4], a potem 1, 2, 4 i 5 [cykle 5 to 8]; po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni): bortezomib 1,6 mg/m², w dniu 1, 8, 15 i 22.

Lerafido mid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym mielomom wielokłobkowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza kliniczna

Tab. 16. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - cd.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
RVD vs MPT						
SWOG 90777	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez NIH, NCI, NCTN, Millennium Pharmaceuticals, Takeda Oncology Company i Celgene Corporation	Tak*	Bd (domyślnie superiority)	Tak
Rd vs MPT						
FIRST	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Intergroupe, Francophone du Myélome i Celgene.	Tak*	Superiority	Tak
MPT vs MP						
IFM 99-06	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Centre Hospitalier et Universitaire de Lille	Tak*	Bd	Nie
IFM 01-01	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Centre Hospitalier Universitaire de Nancy	Tak**	Bd	Tak
Sacchi 2011	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Associazione Angela Serra per la Ricerca sul Cancro	Tak**	Bd	Nie
VMP vs MP						
VISTA	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Johnson & Johnson Pharmaceutical Research i Development and Millennium Pharmaceuticals	Tak*	Bd	Tak
VTD vs VMP						
UPFRONT	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Takeda Pharmaceuticals, Millennium Pharmaceuticals, Celgene, Onyx Pharmaceuticals	Tak***	Bd	Tak

* analiza skuteczności objęta wszystkich randomizowanych pacjentów, natomiast analiza bezpieczeństwa - pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; ** analiza u chorych, którzy otrzymali leczenie; *** analiza OS, PFS i jakości życia u wszystkich chorych randomizowanych, analiza odpowiedzi

Lensa Ido mid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym wrodzonym niedoborem białka M, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza kliniczna

na leczenie u chorych, którzy otrzymali leczenie oraz mieli pomiar początkowy i co najmniej jeden późniejszy białka M, analiza bezpieczeństwa u chorych, którzy otrzymali leczenie.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹² 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 SWOG S0777, FIRST i UPFRONT oceniono na 3 punkty w skali Jadad. W badaniach nie zastosowano zaślepienia próby.

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

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

Analiza badań włączonych do analizy w większości wskazuje na niskie lub nieznanie ryzyko błędu systematycznego. Wysokie ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenie zaślepienie badaczy i pacjentów dla badań SWOG S0777, FIRST, Sacchi 2011, VISTA i UPFRONT.

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

Tab. 17. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Rvd vs Rd					
SWOG S0777	2 ⁺	0 - badanie otwarte	1	3	IIA
Rd vs MPT					
FIRST	2 [*]	0 - badanie otwarte	1	3	IIA
MPT vs MP					
IFM 99-06	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - brak danych o zaślepieniu	0 [#]	1	IIA
IFM 01-01	1	0	1	2	IIA

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

^ algorytm dynamicznej alokacji opracowany przez Pococka i Simona; * zwalidowany interaktywny system odpowiedzi głosowej; ** randomizacja centralna, stratyfikowana; *** generowany komputerowo interaktywny system odpowiedzi głosowej; # opis uznano za nie wystarczający (w badaniu podano liczby chorych nieleczonych zgodnie z przypisanym schematem oraz liczby chorych z odstępstwami od protokołu).

Tab. 18. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
RVD vs Rd							
SWOG S0777	niskie^	nieznane	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#
Rd vs MPT							
FIRST	niskie*	niskie*	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#
MPT vs MP							
IFM 99-06	nieznane	nieznane	nieznane#	nieznane#	niskie	niskie	nieznane
IFM 01-01	nieznane	nieznane	nieznane#	nieznane#	niskie	niskie	nieznane
Sacchi 2011	niskie**	nieznane	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#
VMP vs MP							
VISTA	nieznane	nieznane	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#
VTD vs VMP							
UPFRONT	niskie***	nieznane	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#

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

Legenda⁴:

- Randomizacja
 - o właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - o poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - o niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - o brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - o badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - o badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - o brak danych na temat zaślepienia - nieznanie ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - o opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - o brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - o brak danych - nieznanie 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 - nieznanie 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 - nieznanie ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość

⁴ Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8

- o niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
- o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznanne ryzyko błędu
- o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

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

Tab. 19. Zestawienia kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rvd vs Rd		
SWOG S0777	<ul style="list-style-type: none"> - chorzy z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytozym; - wiek ≥ 18 lat; - obecność kryteriów CRAB z chorobą mierzalną (na podstawie oceny wolnych łańcuchów lekkich); - stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group 0-3; - dopuszczalne wartości morfologii krwi: hemoglobina ≥ 9 g/dl, bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1 \times 10^3$ komórek na mm^3, liczba płytek $\geq 80\,000$ /mm^3. 	<ul style="list-style-type: none"> - klirens kreatyniny ≤ 30 ml /min; - choroba serca klasy New York Heart Association III/IV lub niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego; - aktywne zapalenie wątroby typu B lub C, HIV lub niekontrolowane inne zakażenie; - inny nowotwór przed rozpoczęciem leczenia lub włączeniem do badania; - źle kontrolowana cukrzyca.
Rd vs MPT		
FIRST*	<ul style="list-style-type: none"> - niezleczony wcześniej objawowy i mierzalny szpiczak plazmocytozy; - wiek ≥ 65 lat lub < 65 lat u chorych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniej jskie leczenie szpiczaka (z wyjątkiem radioterapii i terapii bifosfonianami lub jednego kursu glikokortykosteroidów); - skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group > 2; - niewydolność nerek wymagająca dializy; - bezwzględna liczba neutrofilów < 1000 /mm^3; - liczba płytek (bez transfuzji) < 50000 /mm^3; - poziom aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej w surowicy wyższy niż 3x górna granica normy; - neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2; - brak możliwości przyjmowania profilaktyki przeciwrzepewej.
MPT vs MP		
IFM 99-06	<ul style="list-style-type: none"> - szpiczak plazmocytozy w stadium II lub III wg Duriego i Salmona (lub stadium I dużego ryzyka); - wiek 65-75 lat (lub chorzy w wieku < 65 lat niekwalifikujący się 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniej jszy nowotwór (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry i raka szyjki macicy); - amyloidozą;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> do chemioterapii wysokodawkowej); - szpiczak plazmocytozy uprzednio nieleczony (z wyjątkiem radioterapii w dawkach minimalnych w celu złagodzenia objawów). 	<ul style="list-style-type: none"> - stan sprawności WHO ≥ 3 w przypadku nielezonego szpiczaka plazmocytozy; - znaczna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy 50 mg/l lub więcej; - dysfunkcja serca lub wątroby; - neuropatia obwodowa; - zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.
IFM 01-01	<ul style="list-style-type: none"> - nowozdiagnozowany szpiczak plazmocytozy w stadium II lub III wg Duriego i Salmona (lub stadium I dużego ryzyka); - wiek ≥ 75 lat. 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejszy nowotwór (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry i raka szyjki macicy); - amyloidoza; - stan sprawności WHO ≥ 3 w przypadku nielezonego szpiczaka plazmocytozy; - znaczna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy 50 mg/l lub więcej; - dysfunkcja serca lub wątroby; - istotna klinicznie neuropatia obwodowa; - zakrzepica żylna w ciągu ostatnich 6 mies.; - zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.
Sacchi 2011	<ul style="list-style-type: none"> - chorzy w wieku >65 lat lub młodsi, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepu; - nowozdiagnozowany szpiczak plazmocytozy w stadium II lub III; - stan sprawności \leq wg Eastern Cooperative Oncology Group. 	<ul style="list-style-type: none"> - amyloidoza; - polineuropatia; - ciężkie zaburzenia czynności wątroby, serca lub płuc; - zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; - niewydolność nerek zależna od dializ; - inne nowotwory złośliwe; - kobieta w wieku rozrodczym; - zdiagnozowana choroba psychiczna.
VMP vs MP		
VISTA	<ul style="list-style-type: none"> - nowozdiagnozowany, uprzednio nieleczony, objawowy, mierzalny szpiczak plazmocytozy; - chorzy, którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepu z powodu wieku (≥ 65 lat) lub chorób współistniejących. 	<ul style="list-style-type: none"> - stężenie kreatyniny w surowicy $> 2 \text{ mg/dl}$; - neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2; - ból neuropatyczny; - wcześniejsza terapia systemowa z powodu szpiczaka, w tym stosowanie steroidów; - radioterapia w ciągu 30 dni przed randomizacją; - plazmafereza w ciągu 30 dni przed randomizacją; - duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją; - ciężka choroba sercowo-naczyniowa; - inny nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat.
VTD vs VMP		
UPFRONT**	<ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni lub kobiety ≥ 18 lat z nieleczonym uprzednio lub bezobjawowym szpiczakiem plazmocytozym z odpowiednim uszkodzeniem organów lub tkanek; 	<ul style="list-style-type: none"> - postać „tłacza” lub gammopatia; - choroba Waldenströma lub inne stany, w których białko M IgM jest obecne przy braku nacieku klonalnych komórek plazmatycznych lub brak jest kostnych zmian litycznych;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> - chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (wiek ≥ 65; choroby współistniejące, preferencje); - stan sprawności Karnofsky'ego $\geq 50\%$; - choroba miezalna, wymagająca terapii systemowej (immunoglobulina białkowa M w surowicy (Ig) G lub IgM > 1 g/dl, IgA lub IgD $> 0,5$ g/dl, lub wydalanie łańcucha lekkiego z moczem ≥ 200 mg w ciągu 24 godzin) 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniej jeszcze leczenie szpiczaka, z wyjątkiem leczenia hiperkalcemii lub ucisku rdzenia kręgowego; - radioterapia w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją; - duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją; - alergia na leki stosowane w badaniu; - neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania; - zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania lub niewydolność serca klasa III lub IV NYHA; - niekontrolowana dławica piersiowa, ciężkie niekontrolowane komorowe zaburzenia rytmu serca lub elektrokardiograficzne oznaki ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, lub znaczące zaburzenia systemu przewodzenia w opinii badacza; - wyniki badań laboratoryjnych w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania: całkowita liczba neutrofilii $< 1.000/mm^3$, liczba płytek krwi $< 100.000 \times 10^9/l$, poziom aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej $> 2 \times$ górna granica normy, kreatynina w surowicy > 2 mg/dl.

CRAB - C=calcium elevation; R=renal impairment; A=anaemia; B=bone involvement; * na podstawie publikacji Benboubker 2014; ** na podstawie suplementu do publikacji Niesvisky 2015.

4.2.4 Charakterystyka populacji

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

W badaniu SWOG S0777 populację stanowili dorośli chorzy z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Populację w pozostałych badaniach stanowili dorośli chorzy z nowozdiagnozowanym /uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Mediana wieku chorych w badaniach FIRST, Sacchi 2011, VISTA i UPFRONT wynosiła od 71 do 79 lat. Odsetek chorych w wieku >75 lat wynosił w tych badaniach od 30 do 61%. W badaniu IFM 99-06 42% stanowili chorzy w wieku ≥70 lat, podczas gdy w badaniu IFM 01-01 36% stanowili chorzy w wieku ≥80 lat. W badaniu SWOG S0777 chorzy w wieku ≥65 lat stanowili 48% w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oraz 38% w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

Odsetek mężczyzn wynosił od 45% w badaniu IFM 01-01 do 58% w badaniu SWOG S0777.

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

U większości chorych włączonych do badań obserwowano I-II stopień zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego wg *International Staging System stage* (od 62% w badaniu UPFRONT do 71% w badaniu IFM 99-06). W badaniu SWOG S0777 33% chorych obserwowano III stopień zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego wg *International Staging System stage* i nie podano informacji o pozostałych chorych.

W badaniu SWOG S0777 sprawności wg ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) >1 obserwowano u 14% chorych. W badaniu FIRST u 78% chorych stopień sprawności wg ECOG oceniono na 0 lub 1. W badaniu Sacchi 2011 u 84% chorych stopień sprawności wg ECOG oceniono na 0-2. W badaniach IFM 99-06 i IFM 01-01 stopień sprawności WHO 3-4 obserwowano u 7% chorych. W badaniu VISTA u 34% chorych obserwowano stopień sprawności wg Karnofsky'ego ≤70, natomiast w badaniu UPFRONT - u 10% chorych (stopień sprawności <70).

W badaniu SWOG S0777 w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem było więcej kobiet i osób starszych niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (odpowiednio: odsetek kobiet 47% vs 37% oraz wiek ≥65 lat 48% vs 38%). W badaniu IFM 01-01 obserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetkach mężczyzn w obu grupach (38% w grupie MPT i 53% w grupie MP), natomiast w badaniu Sacchi 2011 - istotną statystycznie różnicę w stadium choroby wg Duriego i Salmona (stadium IIA-B 62% w grupie MPT i 42% w grupie MP). Poza wymienionymi różnicami proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych ramion, które zostały uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższych tabelach.

Lerafido mid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym przedmózgiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu autologicznego

Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Wiek w latach, mediana (zakres)	Wiek >75 lat, n (%)	Mężczyźni, n (%)	Stopień zaawansowania szpiczaka plazmocytozy wg International Staging System stage, n (%)			Rasa, n (%)		
					I	II	III	Biała	Azjatycka	Czarna
RVD vs Rd										
SWOG S0777			*							
RVD	264	bd	93/242 (38)	153/242 (63)	bd	bd	78/242 (32)	bd	bd	bd
Rd	261	bd	109/229 (48)	122/229 (53)	bd	bd	79/229 (34)	bd	bd	bd
Rd vs MPT										
FIRST										
Rd	535	73 (44-91)	186 (35)	294 (55)	319 (60)		216 (40)	474 (89)	40 (7)	9 (2)
MPT	547	73 (51-92)	188 (34)	287 (52)	323 (59)		224 (41)	491 (90)	44 (8)	5 (1)
MPT vs MP										
IFM 99-06			≥70, n (%)							
MPT	125	bd	50 (40)	63 (50)	38/112 (34)	42/112 (38)	32/112 (29)	bd	bd	bd
MP	196	bd	84 (43)	109 (56)	61/182 (34)	67/182 (37)	54/182 (30)	bd	bd	bd
IFM 01-01			≥80, n (%)							
MPT	113	bd	43 (38)	43 (38)	25/98 (25)	39/98 (40)	34/98 (35)	bd	bd	bd
MP	116	bd	40 (34)	61 (53)	26/104 (25)	47/104 (45)	31/104 (30)	bd	bd	bd
Sacchi 2011										
MPT	64	76 (66-89)	37 (59)	29 (45)	22 (34)	27 (42)	14 (22)	bd	bd	bd
MP	54	79 (68-88)	35 (65)	26 (48)	12 (22)	21 (39)	16 (30)	bd	bd	bd
VMP vs MP										
VISTA			≥75, n (%)							
VMP	344	71 (57-90)	107 (31)	175 (51)	65 (19)	162 (47)	120 (35)	304 (88)	33 (10)	5 (1)
MP	338	71 (48-91)	101 (30)	166 (49)	64 (19)	159 (47)	115 (34)	295 (87)	36 (11)	7 (2)
VTD vs VMP										
UPFRONT			≥75, n (%)							
VTD	167	73 (66-77)	64 (38)	70 (42)	50 (33)	53 (35)	49 (32)	124 (74)	1 (<1)	31 (19)

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Wiek w latach, mediana (zakres)	Wiek ≥75 lat, n (%)	Mężczyźni, n (%)	Stopień zaawansowania szpiczaka plazmocytozy wg International Staging System stage, n (%)			Rasa, n (%)		
					I	II	III	Biała	Azjatycka	Czarna
VMP	167	72 (68-77)	62 (37)	90 (54)	41 (25)	63 (39)	58 (36)	118 (71)	0 (0)	29 (17)

* wiek ≥65 lat; † liczebności oszacowane na podstawie podanych wartości procentowych.

Lerafido mid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym przedmózgiem plazmocytozy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza kliniczna

Tab. 21. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Stopień sprawności wg ECOG, n (%)					Podtyp szpiczaka, n (%)		Dehydrogenaza mleczanowa, n (%)		
		0	1	2	3	bd	IgA	IgG	<200 U/l	≥200 U/l	
Rvd vs Rd											
SWOG 9777				^						^^	
Rvd	264	bd	bd	28/242 (12)			bd	bd	bd	84/236 (36)	
Rd	261	bd	bd	36/229 (16)			bd	bd	bd	82/226 (36)	
Rd vs MPT											
FIRST											
Rd	535	155 (29)	257 (48)	119 (22)	2 (<1)	2 (<1)	138 (26)	334 (62)	448 (84)	86 (16)	
MPT	547	156 (29)	275 (50)	111 (20)	2 (<1)	3 (1)	123 (22)	350 (64)	434 (79)	112 (20)	
MPT vs MP											
IFM 99-06		*									
MPT	125	bd	bd	bd	bd	bd	25 (20)	bd	<300 U/l 42/107 (39)	≥300 U/l 65/107 (61)	
MP	196	bd	bd	bd	bd	bd	43 (22)	bd	59/175 (34)	116/175 (66)	
IFM 01-01		**									
MPT	113	bd	bd	bd	bd	bd	31 (28)	bd	bd	bd	
MP	116	bd	bd	bd	bd	bd	34 (30)	bd	bd	bd	
Sacchi 2011											
MPT	64	53 (83)			3-4 8 (12)		3 (5)	12 (19)	47 (73)	bd	bd
MP	54	46 (85)			5 (9)		3 (6)	13 (24)	34 (63)	bd	bd
VMP vs MP											
VISTA		***									
VMP	344	bd	bd	bd	bd	bd	83 (24)	220 (64)	bd	bd	
MP	338	bd	bd	bd	bd	bd	88 (26)	210 (62)	bd	bd	
VTD vs VMP											
UPFRONT		****									
VTD	167	bd	bd	bd	bd	bd	43 (28)	89 (58)	bd	bd	
VMP	167	bd	bd	bd	bd	bd	40 (25)	100 (62)	bd	bd	

^ stopień sprawności ECOG >1; ^^ ≥ 190 U/l; * Stopień sprawności WHO 3-4: 10 (8%) w grupie MPT i 13 (7%) w grupie MP; ** Stopień sprawności WHO 3-4: 9 (8%) w grupie MPT i 7 (6%) w grupie MP; *** Stopień sprawności wg Karnofsky'ego ≤ 70 : 122 (35%) w grupie VMP i 111 (33%) w grupie MP; **** Stopień sprawności wg Karnofsky'ego ≤ 70 : 13 (8%) w grupie VTD i 19 (12%) w grupie VMP; † liczebności oszacowane na podstawie podanych wartości procentowych.

Lerafido mid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym przedmózgiem plazmocytozy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza kliniczna

Tab. 22. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd2.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Klirens kreatyniny, n (%)			Zmiany kostne, n (%)		Profil cytogenetyczny dużego ryzyka, n/N (%)
		<30 ml/min	<60 ml/min	≥60 ml/min	Obecne	Nieobecne	
Rvd vs Rd							
SWOG 50777							
Rvd	264	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Rd	261	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Rd vs MPT							
FIRST							
Rd	535	45 (8)	267 (50)	268 (50)	380 (71)	154 (29)	43/248 (17)
MPT	547	55 (10)	258 (47)	289 (53)	394 (72)	153 (28)	47/253 (19)
MPT vs MP							
IFM 99-06							
MPT	125	bd	bd	bd	90 (76)	35 (28)	bd
MP	196	bd	bd	bd	154 (79)	42 (21)	bd
IFM 01-01		≤ 30 ml/min					
MPT	113	11/105 (11)	bd	bd	87 (78)	26 (23)	bd
MP	116	16/105 (15)	bd	bd	93 (82)	23 (20)	bd
Sacchi 2011							
MPT	64	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MP	54	bd	bd	bd	bd	bd	bd
VMP vs MP							
VISTA		†	†	†			
VMP	344	21 (6)	186 (54)	158 (46)	224/343 (65)	119/343 (35)	bd
MP	338	17 (5)	186 (55)	156 (46)	222/336 (66)	114/336 (34)	bd
VTD vs VMP							
UPFRONT							
VTD	167	bd	bd	bd	bd	bd	bd
VMP	167	bd	bd	bd	bd	bd	bd

† liczebności oszacowane na podstawie podanych wartości procentowych.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

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

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Rvd vs Rd		
SWOG S0777	przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); odpowiedź na leczenie - zgodnie z kryteriami <i>International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma</i>; bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).
Rd vs MPT		
FIRST	przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); odpowiedź na leczenie - liczba chorych, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami <i>International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma</i>; czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; czas trwania odpowiedzi na leczenie; czas do progresji choroby; czas do niepowodzenia leczenia; czas do II linii terapii; odsetek chorych wymagających II linii terapii; przeżycie wolne od progresji choroby podczas II linii terapii; leki stosowane w ramach II linii terapii; jakość życia; bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).
MPT vs MP		
IFM 99-06	przeżycie całkowite (OS)	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie; przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie po progresji choroby; bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).
IFM 01-01	przeżycie całkowite (OS)	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie; przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).
Sacchi 2011	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie wg kryteriów <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>; przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane). 	
MMP vs MP		
VISTA	czas do progresji choroby (TTP);	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie wg kryteriów <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>;* czas trwania odpowiedzi na leczenie;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • czas do II linii terapii; • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; • jakość życia; • bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).
VTD vs VMP		
UPFRONT**	przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami <i>International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma</i>; • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • czas do II linii terapii; • przeżycie całkowite (OS); • jakość życia; • bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).

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

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

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

Tab. 24. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli leczenia indukcyjnego w badaniu SWOG S0777.

Badanie, randomizowani	Populacja ITT, N	Rozpoczęcie leczenia indukcyjnego, n (%)	Ukończenie leczenia indukcyjnego, n (%)	Przerwanie leczenia indukcyjnego, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia indukcyjnego					
					Zdarzenia niepożądane, n (%)	Odmowa niezwiązana ze zdarzeniami niepożądanymi, n (%)	Progresja lub nawrót choroby, n (%)	Zgon, n (%)	Inne, n (%)	
SWOG S0777*										
Rvd	235	235 (100) [^]	131 (56)	104 (44)	54 (23)	3 (1)	11 (5)	7 (3)	29 (12)	
Rd	225	225 (100) [^]	143 (64)	82 (36)	22 (10)	10 (4)	23 (10)	3 (1)	24 (11)	

*dane z najdłuższej obserwacji (publikacja Durie 2020); [^]wg publikacji Durie 2017 leczenie indukcyjne rozpoczęło 242 chorych w grupie Rvd i 229 chorych w grupie Rd.

Tab. 25. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli leczenia podtrzymującego w badaniu SWOG S0777.

Badanie, randomizowani	Populacja ITT, N	Ukończenie leczenia indukcyjnego bez rozpoczęcia leczenia podtrzymującego	Rozpoczęcie leczenia podtrzymującego, n (%)	Ukończenie leczenia podtrzymującego, n (%)	Przerwanie leczenia podtrzymującego, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia podtrzymującego				
						Zdarzenia niepożądane, n (%)	Odmowa niezwiązana ze zdarzeniami niepożądanymi, n (%)	Progresja lub nawrót choroby, n (%)	Zgon, n (%)	Inne, n (%)
SWOG S0777*										
Rvd	235	2 (1)	129 (55)	23 (18)	106 (82)	33 (26)	3 (2)	48 (37)	3 (2)	19 (15)
Rd	225	2 (1)	141 (63)	12 (9)	129 (91)	29 (21)	8 (6)	69 (49)	4 (3)	19 (13)

*dane z najdłuższej obserwacji (publikacja Durie 2020); wg publikacji Durie 2017 leczenie podtrzymujące rozpoczęło 135 chorych w grupie Rvd i 143 chorych w grupie Rd.

Tab. 26. Przyczyny i leczenie chorych, którzy nie ukończyli badania/leczenia.

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

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

Tab. 27. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli leczenia - badanie Sacchi 2011.

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

W badaniu SWOG S0777 nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami Rvd i Rd w zakresie częstości przerywania leczenia indukcyjnego (OR=1,38 [95%CI: 0,95; 2,01], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,01; 0,17], p=ns; NNH_{34mies.}=na). W grupie Rd chorzy istotnie statystycznie częściej przerywali leczenie podtrzymujące (OR=0,43 [95%CI: 0,20; 0,90], p=0,03; RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,01], p=0,02; NNH_{34mies.}=na).

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

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

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

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

Tab. 28. Chorzy, którzy przerywali leczenie/badanie.

	N/n	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Rvd vs Rd						
Przerwanie leczenia indukcyjnego	242/229	1,38 [0,95; 2,01]	ns	0,08 [-0,01; 0,17]	ns	na
Przerwanie leczenia podtrzymującego	135/143	0,43 [0,20; 0,90]	0,03	-0,09 [-0,17; -0,01]	0,02	na
Rd vs MPT						
Przerwanie badania FIRST	535/547	0,29 [0,18; 0,46]	<0,00001	-0,09 [-0,13; -0,06]	<0,00001	na
MPT vs MP						
Przerwanie badania IFM 01-01	115/117	0,56 [0,23; 1,33]	ns	-0,05 [-0,13; 0,02]	ns	na
Nieukończenie 6 cykli leczenia w badaniu Sacchi 2011	70/65	0,71 [0,26; 1,93]	ns	-0,04 [-0,15; 0,08]	ns	na
VMP vs MP						

Lera lidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazolem w leczeniu dorosłych chorych z niedzianym uprzednio szpikiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza kliniczna

	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia w badaniu VISTA	344/338	0,70 [0,52; 0,95]	0,02	-0,09 [-0,16; -0,01]	0,02	na
VTD vs VMP						
Przerwanie leczenia w badaniu UPFRONT	167/167	1,18 [0,74; 1,87]	ns	0,04 [-0,06; 0,14]	ns	na

4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

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

Tab. 29. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 27.05.2020 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT00644228	A Randomized Phase III Trial of CC-5013 (Lenalidomide , NSC-703813) and Low Dose Dexamethasone (LLD) Versus Bortezomib (PS-341 , NSC-681239) , Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (BLLD) for Induction , in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma Without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: SWOG S0777
NCT01530594	Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone Versus Bortezomib , Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone for Induction , in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma	Badanie zakończone nieopublikowane

Tab. 30. Przegląd badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu- data ostatniego przeszukania: 27.05.2020 r.

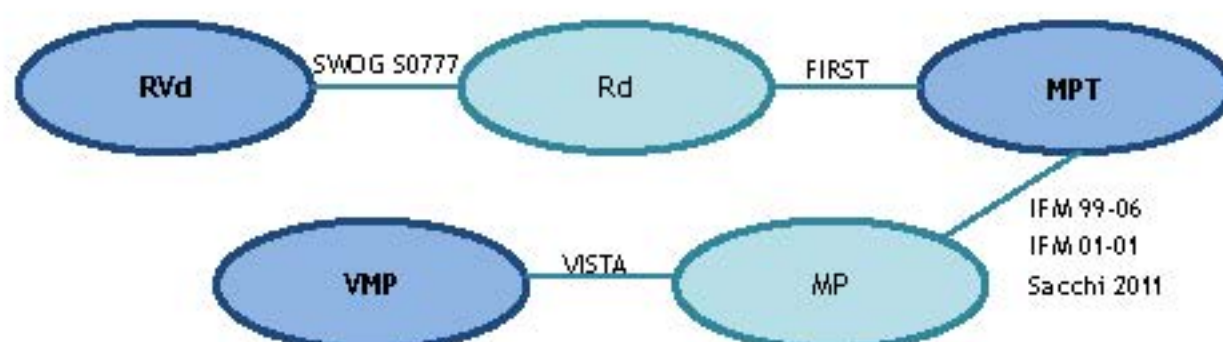
Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
-	-	-

5 Analiza kliniczna - ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (badanie SWOG S0777).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów MPT, VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem MPT było możliwe poprzez badania Rvd vs Rd (SWOG S0777) oraz Rd vs MPT (FIRST), natomiast ze schematem VMP - poprzez badania Rvd vs Rd (SWOG S0777), Rd vs MPT (FIRST), MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA; zgodnie z poniższym schematem). Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rvd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rvd vs VMP.

Ryc. 7. Schemat porównania pośredniego Rvd z MPT i VMP.



W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- odpowiedź na leczenie,
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

W badaniach analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w 4 badaniach objęła wszystkich randomizowanych pacjentów (w badaniu SWOG S0777 - wszystkich pacjentów kwalifikujących się do badania). W pozostałych badaniach populację ITT zdefiniowano jako chorych, którzy otrzymali leczenie. W badaniu UPFRONT odpowiedź na leczenie oceniono u chorych, którzy otrzymali leczenie oraz mieli pomiar początkowy i co najmniej jeden późniejszy białka M.

Mediana okresu obserwacji w badaniu SWOG S0777 wynosiła 55 miesięcy (publikacja Durie 2017²¹) lub 84 miesiące (publikacja Durie 2020²²). Mediany okresów obserwacji w pozostałych badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- FIRST: 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014), 45,5 miesiąca (publikacja Hul in 2016) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018);
- IFM 99-06: 36,8 miesiąca oraz 51,5 miesiąca;
- IFM 01-01: 47,5 miesiąca;
- Sacchi 2011: 30 miesięcy;
- VISTA: 16,3 miesiąca (publikacja Miguel 2008), 36,7 miesiąca (publikacja Mateos 2010), 60,1 miesiąca (publikacja Miguel 2013);
- UPFRONT: 42,7 miesiąca.

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach. W badaniu FIRST uwzględniono ramię, w którym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowano do progresji choroby, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

W niniejszej analizie nie analizowano modyfikacji dawki oraz wyników w subpopulacjach chorych w zależności od ryzyka, wieku i uzyskanej odpowiedzi na leczenie. W przypadku badania UPFRONT nie analizowano danych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, z wyjątkiem danych dotyczących parametrów HR (nieдоступnych w publikacji głównej).

5.1 RVd vs Rd - porównanie bezpośrednie

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) na podstawie badania SWOG S0777 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 31. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu SWOG S0777.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji, mies., mediana [96%CI]	Przeżycie całkowite, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie całkowite po 5 latach, n (%)	Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mies., mediana [95%CI]/n
Durie 2017 [^]					
Rvd	242	HR=0,712 [0,560; 0,906], p=0,0018*	HR=0,709 [0,524; 0,959], p=0,0125**	bd	HR=0,695 [bd], p=0,0133
Rd	229			bd	
Durie 2020 ^{^^}					
Rvd	235	HR=0,742 [0,594; 0,928], p=0,003	HR=0,709 [0,543; 0,926], p=0,0114	162 (69)	HR=bd, p=0,0175
RD	225		nie osiągnięto	126 (56)	50 [39; 58]/194
			69 [58; 86]		39 [29; 49]/163

[^]mediana okresu obserwacji 55 miesięcy; ^{^^}mediana okresu obserwacji 84 miesiące; * two-sided p=0,0037; ** two-sided p=0,0250; ***liczby chorych przyjęto w oparciu o podane w publikacji Durie 2020 odsetki.

Tab. 32. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu SWOG S0777 - odpowiedź na leczenie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Ogólna odpowiedź na leczenie, n (%)	Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie, n (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Choroba stabilna, n (%)	Progresja choroby, n (%)
Durie 2017 [^]								
Rvd	216	176 (82)	34 (16)	60 (28)	bd	82 (38)	34 (16)	6 (3)
Rd	214	153 (72)	18 (8)	50 (23)	bd	85 (40)	52 (24)	9 (4)
Durie 2020 ^{^^}								
Rvd	215	194 (90)	52 (24)	109 (51)	161 (75)	33 (15)	15 (7)	6 (3)
RD	207	163 (79)	25 (12)	85 (41)	110 (53)	53 (26)	34 (16)	10 (5)

[^]mediana okresu obserwacji 55 miesięcy; ^{^^}mediana okresu obserwacji 84 miesiące;

5.1.1 Przeżycie wolne od progresji

W publikacji Durie 2017 (mediana okresu obserwacji 55 miesięcy) wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych leczonych schematem Rvd w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych Rd (mediana PFS: 43 mies. [95%CI: 39; 52] vs 30 mies. [95%CI: 25; 39]; HR=0,712 [96%CI: 0,560; 0,906], p=0,0018).

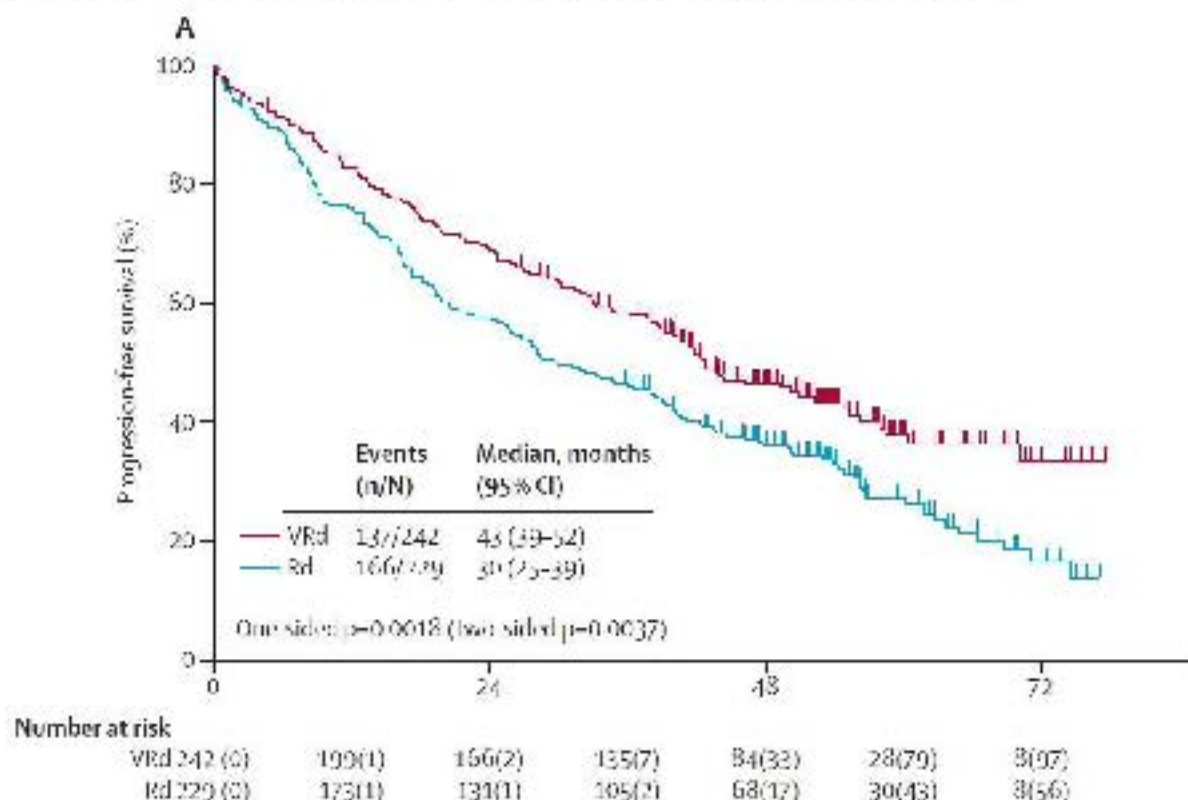
Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki - mediana PFS: 41 mies. [95%CI: 33; 51] vs 29 mies. [95%CI: 24; 37]; HR=0,742 [96%CI: 0,594; 0,928], p=0,003.

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777: Rvd vs Rd. Przeżycie wolne od progresji choroby.

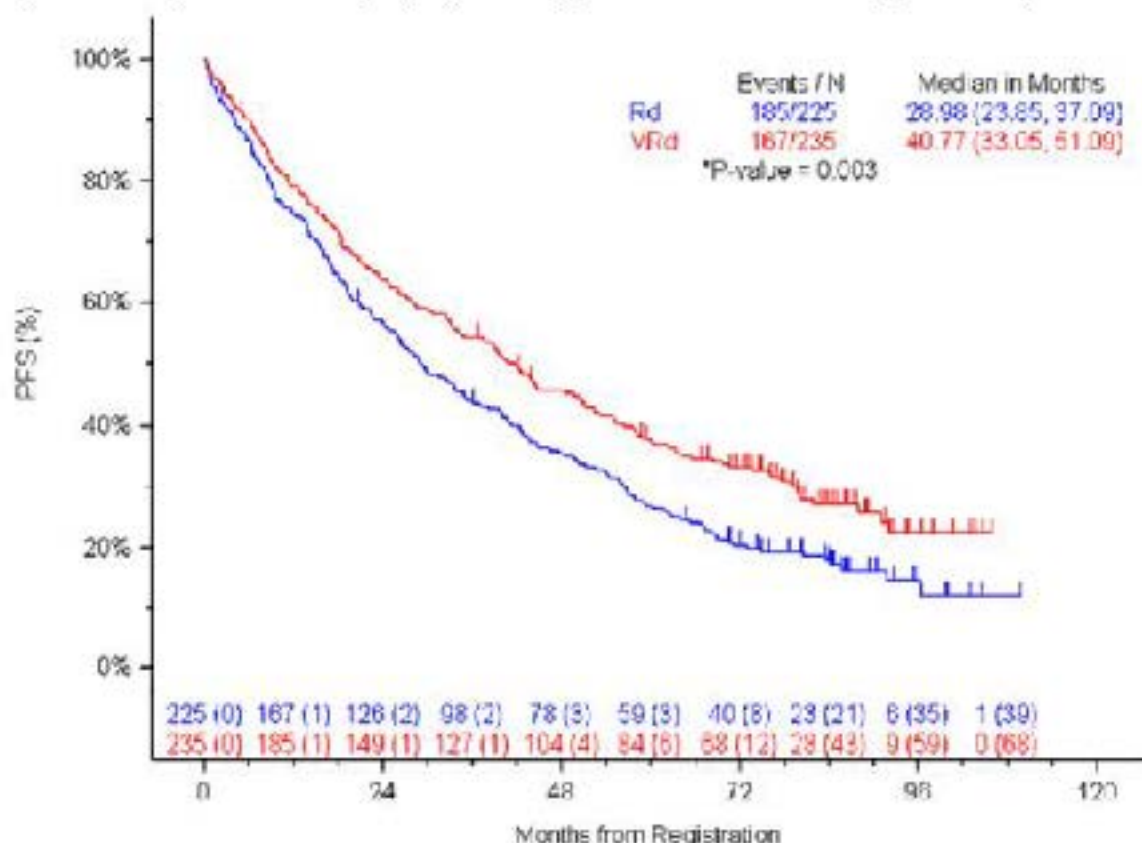
Punkt końcowy	N/N _e	Rvd, mies., mediana [95% CI]	Rd, mies., mediana [95% CI]	p	HR [96% CI]	p
PFS po 55 mies.	242/229	43 [39; 52]	30 [25; 39]	bd	0,712 [0,560; 0,906]	0,0018*
PFS po 84 mies.	235/225	41 [33; 51]**	29 [24; 37]**	bd	0,742 [0,594; 0,928]	0,003

* two-sided p=0,0037; **w publikacji Durie 2020 nie zdefiniowano wartości podanych w nawiasach kwadratowych, przyjęto, że są to 95% przedziały ufności, analogicznie jak w publikacji Durie 2017.

Ryc. 8. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017).



Ryc. 9. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020).



5.1.1.1 Subpopulacje

Analiza po 84 miesiącach (mediana okresu obserwacji w publikacji Durie 2020) w subpopulacji chorych bez przeszczepu oraz w subpopulacji chorych bez zamiaru przeszczepu wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych leczonych schematem VRd w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych Rd (chorzy bez przeszczepu: HR=0,735 [95%CI: 0,553; 0,978], p=0,0260; chorzy bez zamiaru przeszczepu: HR=0,643 [95%CI: 0,433; 0,956], p=0,0211).

Tab. 34. Analiza subpopulacji w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): VRd vs Rd. Przeżycie wolne od progresji choroby.

Subpopulacja	Ni/Nk	HR [95%CI]	p
Chorzy bez przeszczepu	157/142	0,735 [0,553; 0,978]	0,0260
Chorzy bez zamiaru przeszczepu	73/72	0,643 [0,433; 0,956]	0,0211

5.1.2 Przeżycie całkowite

W publikacji Durie 2017 (mediana okresu obserwacji 55 miesięcy) wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych schematem VRd w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych Rd (mediana OS: 75 mies. [95%CI: 65; nie osiągnięto] vs 64 mies. [95%CI: 56; nie osiągnięto]; HR=0,709 [95%CI: 0,524; 0,959], p=0,0125).

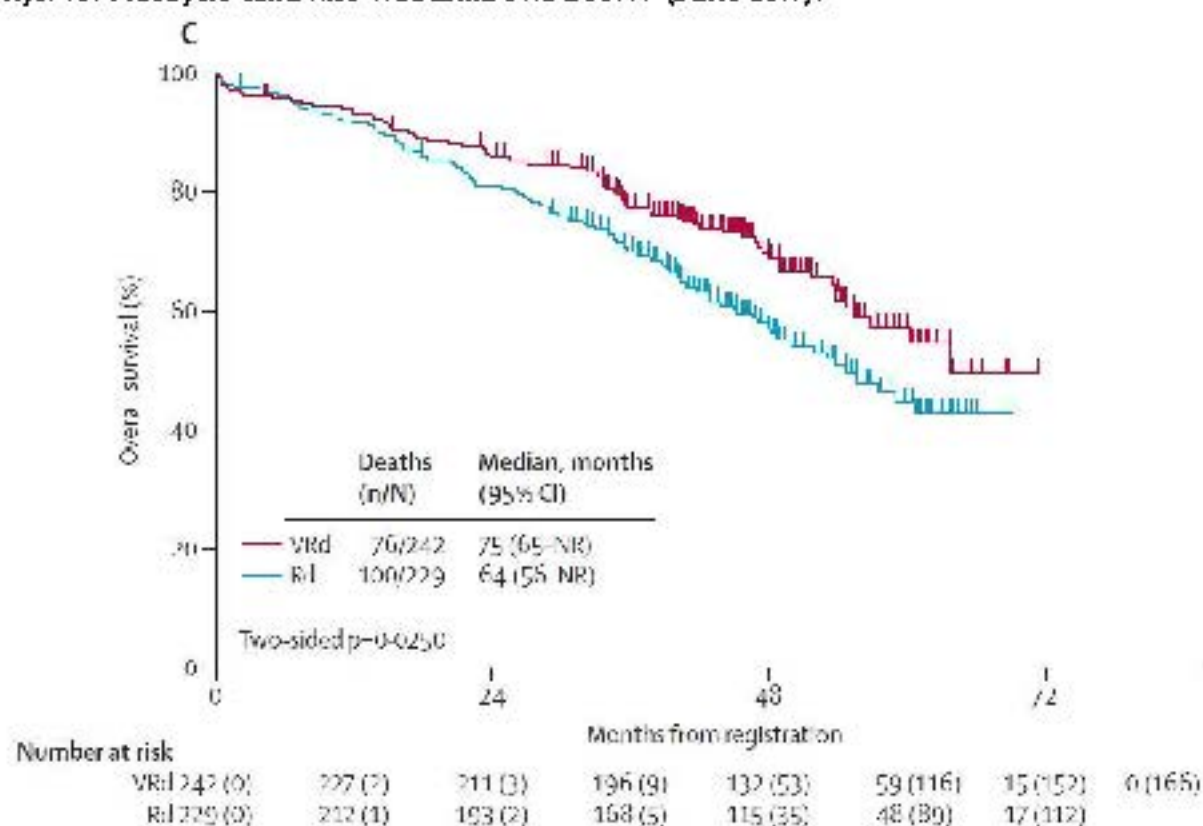
Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki - mediana OS: nie osiągnięto vs 69 mies. [95%CI: 58; 86]; HR=0,709 [96%CI: 0,543; 0,926], p=0,0114.

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777: Rvd vs Rd. Przeżycie całkowite.

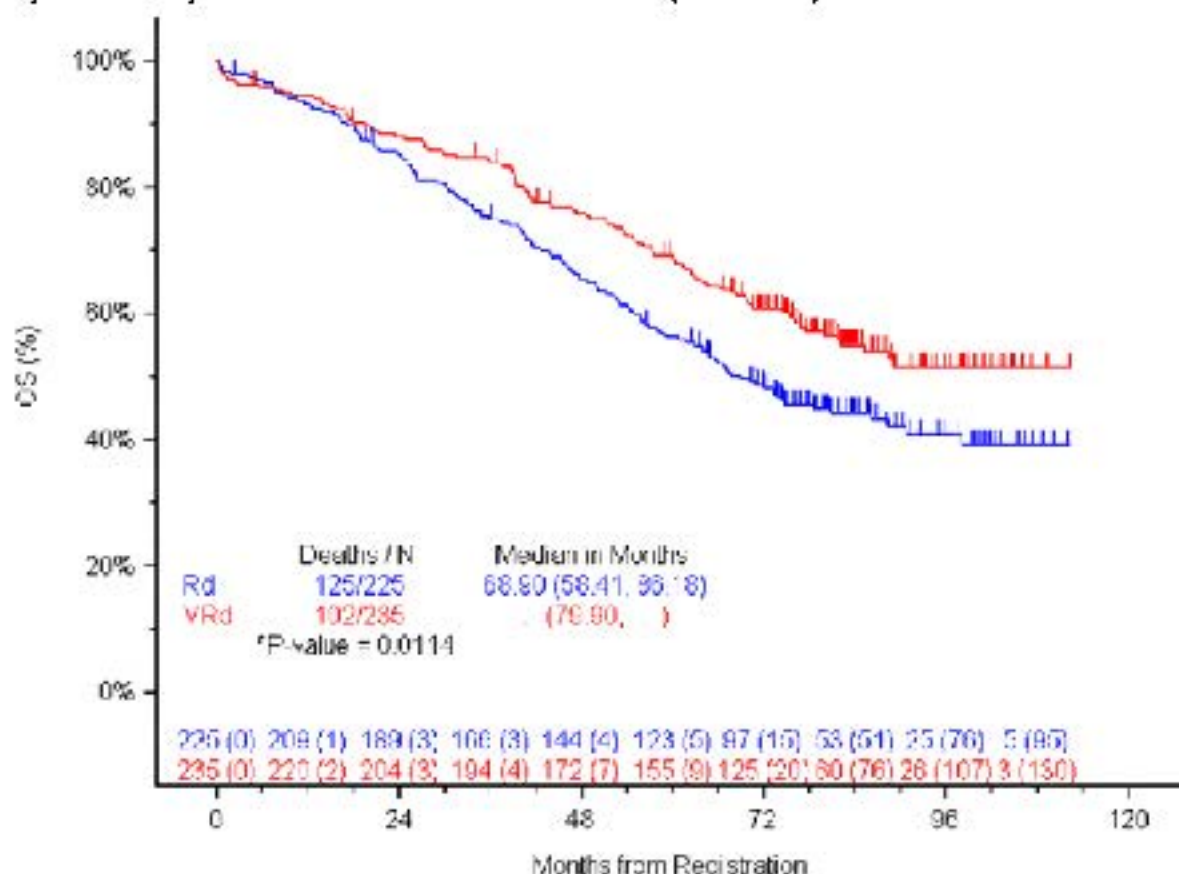
Punkt końcowy	N/N ₀	Rvd, mies., mediana [95% CI]	Rd, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
OS po 55 mies.	242/229	75 [65; nie osiągnięto]	64 [56; nie osiągnięto]	bd	0,709 [0,524; 0,959]	0,0125*
OS po 84 mies.	235/225	nie osiągnięto	69 [58; 86]**	bs	0,709 [0,543; 0,926]	0,0114

* two-sided p=0,0250; **w publikacji Durie 2020 nie zdefiniowano wartości podanych w nawiasach kwadratowych, przyjęto, że są to 95% przedziały ufności, analogicznie jak w publikacji Durie 2017.

Ryc. 10. Przeżycie całkowite w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017).



Ryc. 11. Przeżycie całkowite w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020).



Przeżycie całkowite

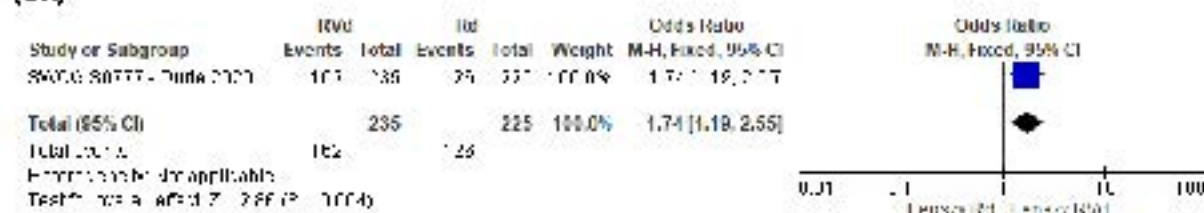
W badaniu SWOG S0777 (publikacja Durie 2020 - przedłużona obserwacja: mediana okresu obserwacji 84 miesiące) w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem odsetki chorych przeżywających po 4 latach (OR=1,74 [95%CI: 1,19; 2,55], p=0,04; RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,22], p=0,004; NNT_{94 mes.} 8 [95%CI: 5; 25]).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777: RVd vs Rd. Przeżycie całkowite.

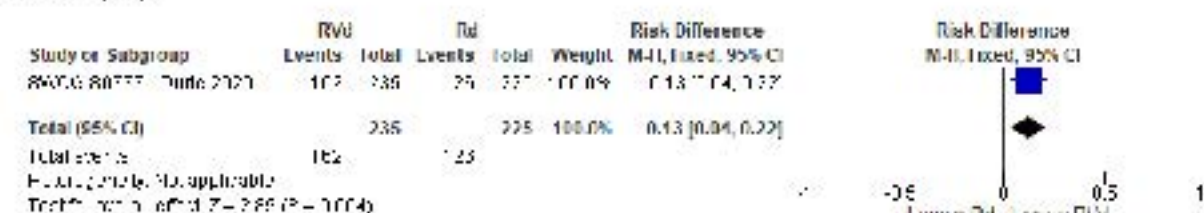
Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Przeżycie po 5 latach (przedłużona obserwacja)*	1	235/225	1,74 [1,19; 2,55]	0,004	0,13 [0,04; 0,22]	0,004	8 [5; 25]

*publikacja Durie 2020

Ryc. 12. Przeżycie całkowite w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): RVd vs Rd. Przeżycie po 5 latach (OR)



Ryc. 13. Przeżycie całkowite w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Przeżycie po 5 latach (RD).



5.1.2.1 Subpopulacje

Analiza po 84 miesiącach (mediana okresu obserwacji w publikacji Durie 2020) w subpopulacji chorych bez przeszczepu oraz w subpopulacji chorych bez zamiaru przeszczepu wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych schematem Rvd w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych Rd (chorzy bez przeszczepu: HR=0,634 [96%CI: 0,453; 0,887], p=0,005; chorzy bez zamiaru przeszczepu: HR=0,583 [96%CI: 0,371; 0,917] p=0,0134).

Tab. 37. Analiza subpopulacji w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Przeżycie wolne od progresji choroby.

Subpopulacja	Ni/Nk	HR [96%CI]	p
Chorzy bez przeszczepu	157/142	0,634 [0,453; 0,887]	0,005
Chorzy bez zamiaru przeszczepu	73/72	0,583 [0,371; 0,917]	0,0134

5.1.3 Odpowiedź na leczenie

W badaniu SWOG S0777 wykazano istotnie statystycznie większe odsetki chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, w tym całkowitą odpowiedź na leczenie, w grupie chorych leczonych schematem Rvd:

- publikacja Durie 2017, mediana okresu obserwacji 55 mies.: ogólna odpowiedź na leczenie: OR=1,75 [95%CI: 1,11; 2,76], p=0,02; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,01; NNT_{55 mies.}=11 [95%CI: 6; 50]; całkowita odpowiedź na leczenie: OR=2,03 [95%CI: 1,11; 3,73], p=0,02; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,02; NNT_{55 mies.}=14 [95%CI: 8; 83];
- publikacja Durie 2020, mediana okresu obserwacji 84 mies., ogólna odpowiedź na leczenie: OR=2,49 [95%CI: 1,42; 4,37], p=0,001; RD=0,11 [95%CI: 0,05; 0,18], p=0,001; NNT_{84 mies.}=9 [95%CI: 6; 22]; całkowita odpowiedź na leczenie: OR=2,32 [95%CI: 1,38; 3,91], p=0,002; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,001; NNT_{84 mies.}=9 [95%CI: 6; 21].

Dla okresu obserwacji 55 miesięcy (mediana, publikacja Durie 2017) bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie występowała częściej w grupie Rvd, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (OR=1,26 [95%CI: 0,82; 1,95], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,13], p=ns; NNT_{55 mies.}=na). Wyniki przedłużonej obserwacji (mediana okresu obserwacji 84 mies., publikacja Durie 2020) wykazały istotnie statystycznie większe odsetki chorych, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie w grupie chorych leczonych schematem Rvd (OR=1,48 [95%CI: 1,00; 2,17], p=0,0475; RD=0,10 [0,002; 0,19], p=0,046; NNT_{84 mies.}=11 [95%CI: 6; 587]). Wyniki przedłużonej obserwacji wykazały również istotnie

statystycznie większe odsetki chorych, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie w grupie chorych leczonych schematem Rvd (OR=1,41 [95%CI: 1,21; 1,64], $p < 0,00001$; RD=0,22 [0,13; 0,31], $p < 0,00001$; NNT_{34 mies.} = 5 [95%CI: 4; 8]).

Częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie były zbliżone pomiędzy grupami Rvd i Rd dla okresu obserwacji 55 miesięcy (Durie 2017: OR=0,93 [95%CI: 0,63; 1,37], $p = ns$; RD=-0,02 [95%CI: -0,11; 0,07], $p = ns$; NNT_{55 mies.} =na) oraz istotnie statystycznie większe w grupie chorych Rd dla okresu obserwacji 84 miesiące (Durie 2020: OR=0,53 [95%CI: 0,32; 0,86], $p = 0,01$; RD=0,10 [95%CI: -0,18; -0,03], $p = 0,009$; NNT_{84 mies.} =na).

Obserwowano istotnie statystycznie większą częstość występowania stabilizacji choroby w grupie chorych leczonych schematem Rd (publikacja Durie 2017, mediana okresu obserwacji 55 mies.: OR=0,58 [95%CI: 0,36; 0,94], $p = 0,03$; RD=-0,09 [95%CI: -0,16; -0,01], $p = 0,03$; NNT_{55 mies.} =na, publikacja Durie 2020, mediana okresu obserwacji 84 mies.: OR=0,38 [95%CI: 0,20; 0,72], $p = 0,003$; RD=-0,09 [95%CI: -0,16; -0,03], $p = 0,002$; NNT_{84 mies.} =na).

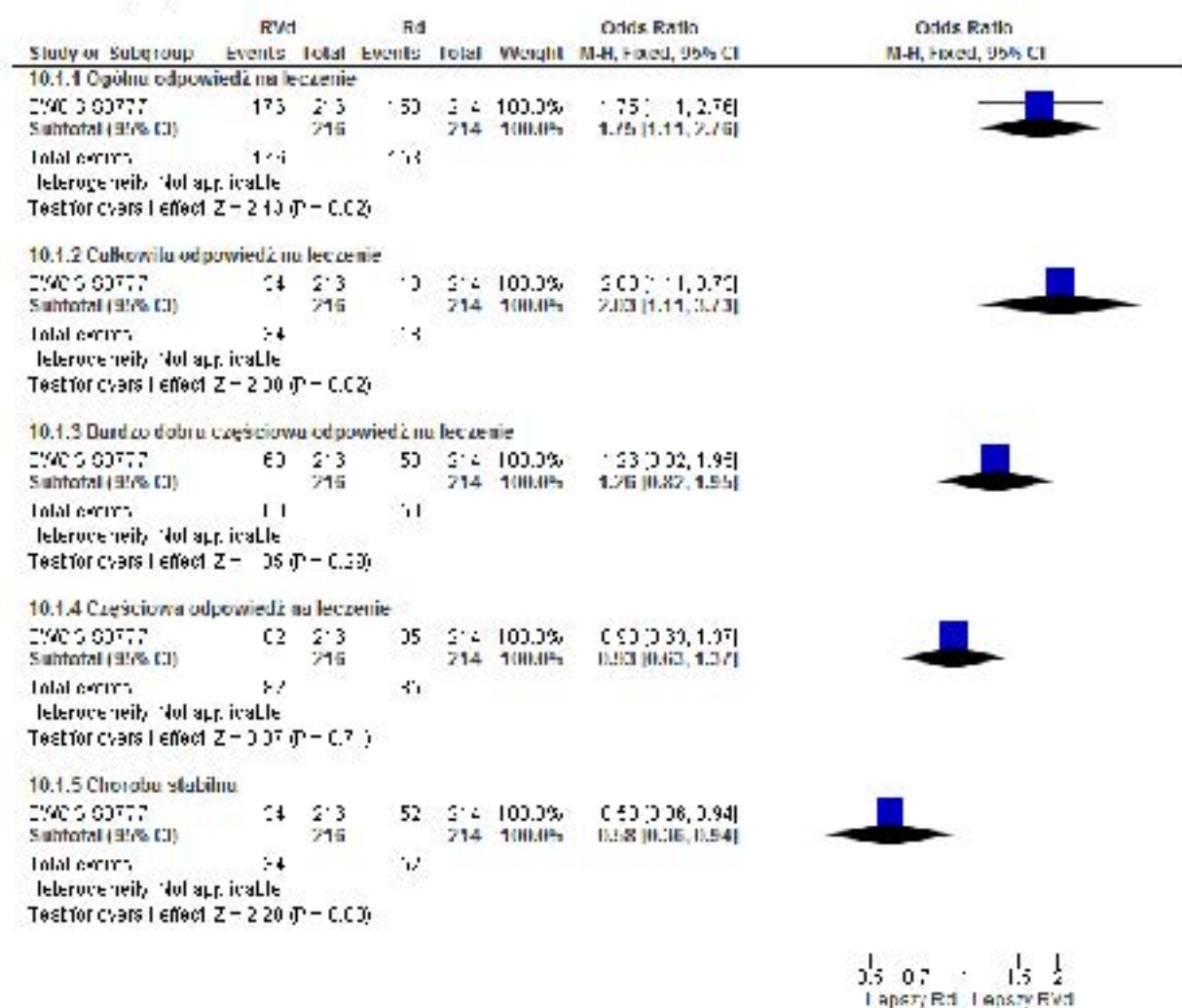
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania progresji choroby (publikacja Durie 2017, mediana okresu obserwacji 55 mies.: OR=0,65 [95%CI: 0,23; 1,86], $p = ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,02], $p = ns$; NNT_{55 mies.} =na; publikacja Durie 2020, mediana okresu obserwacji 84 mies.: OR=0,57 [95%CI: 0,20; 1,59], $p = ns$; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02], $p = ns$; NNT_{84 mies.} =na).

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu SWDG S0777: Rvd vs Rd. Odpowiedź na leczenie.

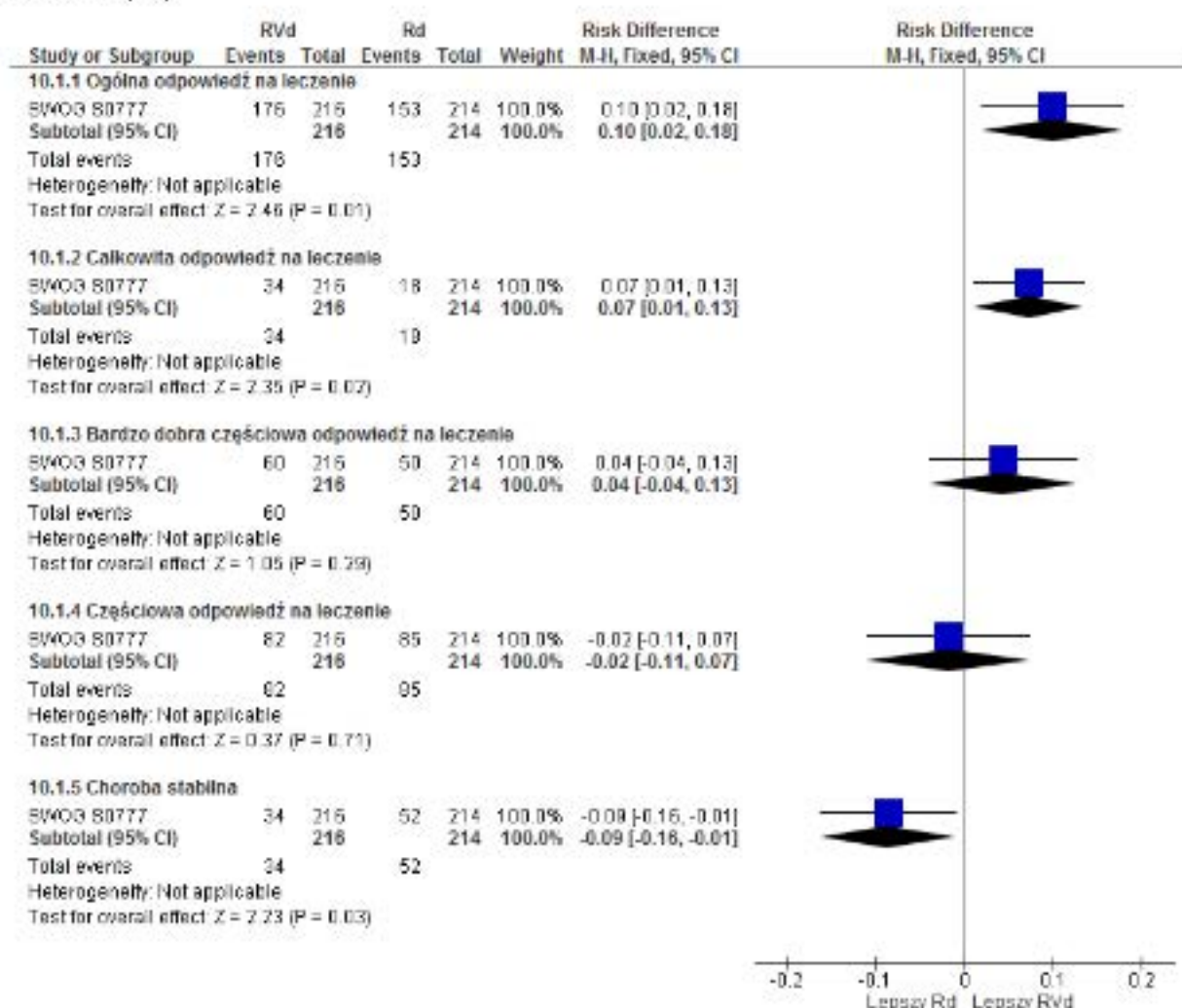
Punkt końcowy	N,N _k	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Mediana okresu obserwacji 55 mies.						
Ogólna odpowiedź na leczenie	216 / 214	1,75 [1,11 ; 2,76]	0,02	0,10 [0,02 ; 0,18]	0,01	11 [8 ; 50]
Całkowita odpowiedź na leczenie	216 / 214	2,03 [1,11 ; 3,73]	0,02	0,07 [0,01 ; 0,13]	0,02	14 [8 ; 83]
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	216 / 214	1,26 [0,82 ; 1,95]	ns	0,04 [-0,04 ; 0,13]	ns	na
Częściowa odpowiedź na leczenie	216 / 214	0,93 [0,63 ; 1,37]	ns	-0,02 [-0,11 ; 0,07]	ns	na
Stabilizacja choroby	216 / 214	0,58 [0,36 ; 0,94]	0,03	-0,09 [-0,16 ; -0,01]	0,03	na
Progresja choroby	216 / 214	0,65 [0,23 ; 1,86]	ns	-0,01 [-0,05 ; 0,02]	ns	na
Mediana okresu obserwacji 84 mies.						
Ogólna odpowiedź na leczenie	215 / 207	2,49 [1,42 ; 4,37]	0,001	0,11 [0,05 ; 0,18]	0,001	9 [6 ; 22]
Całkowita odpowiedź na leczenie	215 / 207	2,32 [1,38 ; 3,91]	0,002	0,12 [0,05 ; 0,19]	0,001	9 [6 ; 21]

Punkt końcowy	N/N ₁	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	215/207	1,48 [1,00 ; 2,17]	0,0475	0,10 [0,002 ; 0,19]	0,046	11 [6 ; 587]
Bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie	215/207	2,63 [1,74 ; 3,97]	<0,0001	0,22 [0,13 ; 0,31]	<0,0001	5 [4 ; 8]
Częściowa odpowiedź na leczenie	215/207	0,53 [0,32 ; 0,86]	0,01	-0,10 [-0,18 ; -0,03]	0,009	na
Stabilizacja choroby	215/207	0,38 [0,20 ; 0,72]	0,003	-0,09 [-0,16 ; -0,03]	0,002	na
Progresja choroby	215/207	0,57 [0,20 ; 1,59]	ns	-0,02 [-0,06 ; 0,02]	ns	na

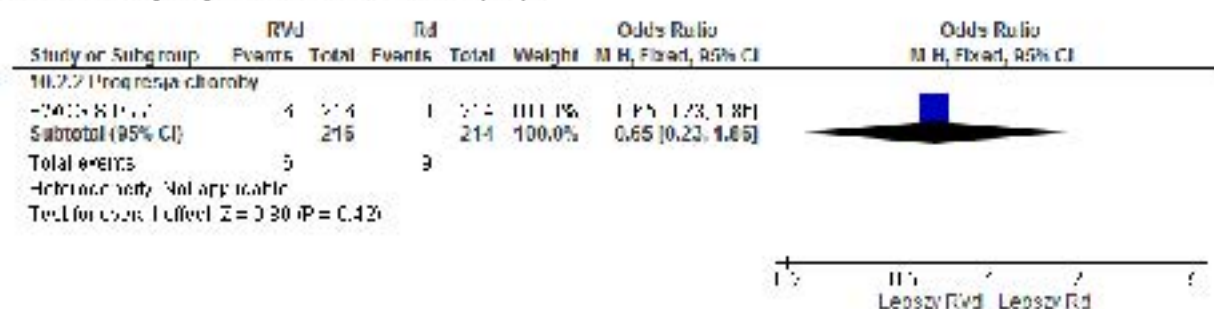
Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Odpowiedź na leczenie (OR).



Ryc. 15. Analiza skutecznoci w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Odpowiedz na leczenie (RD).



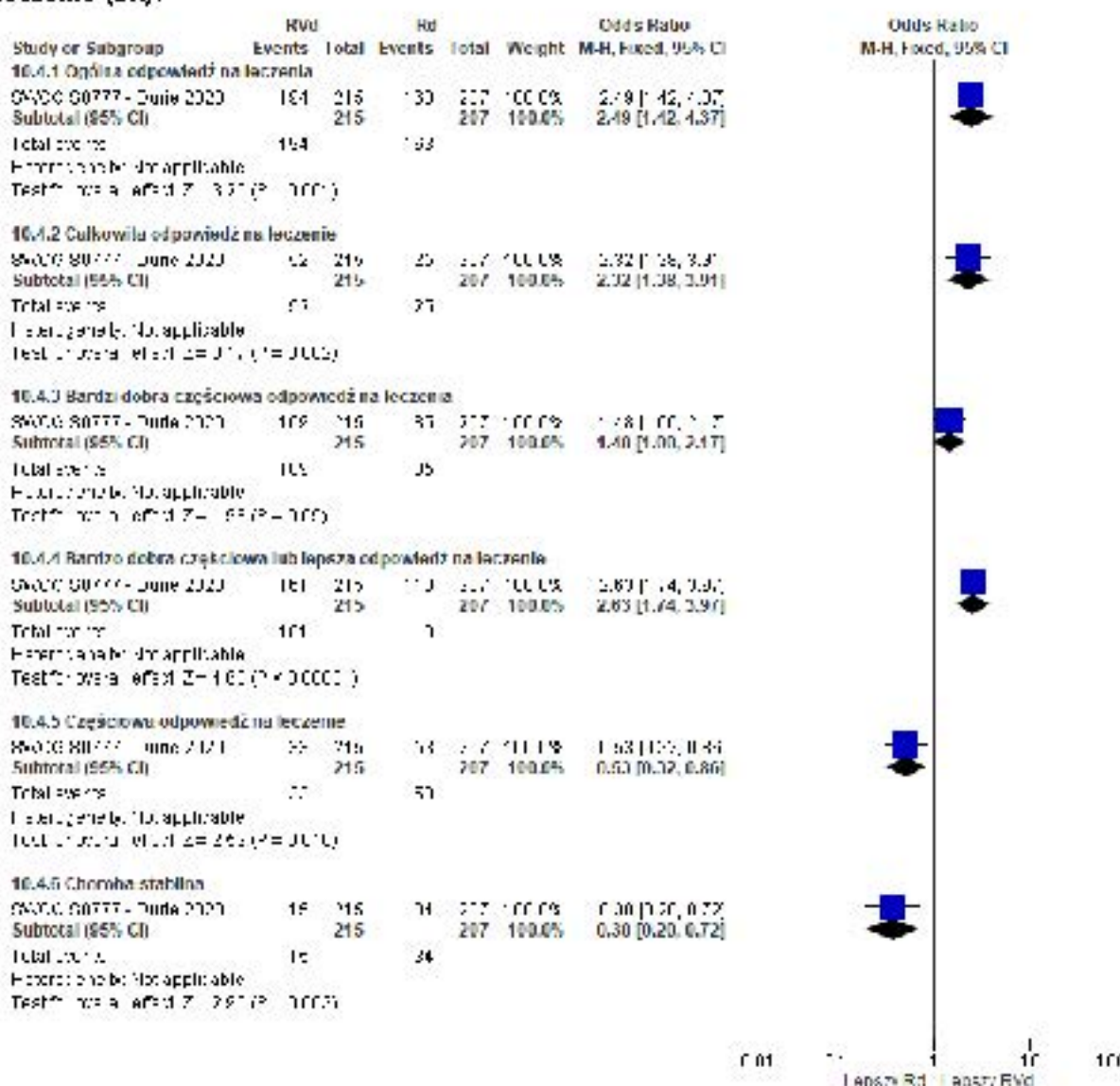
Ryc. 16. Analiza skutecznoci w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Progresa choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (OR).



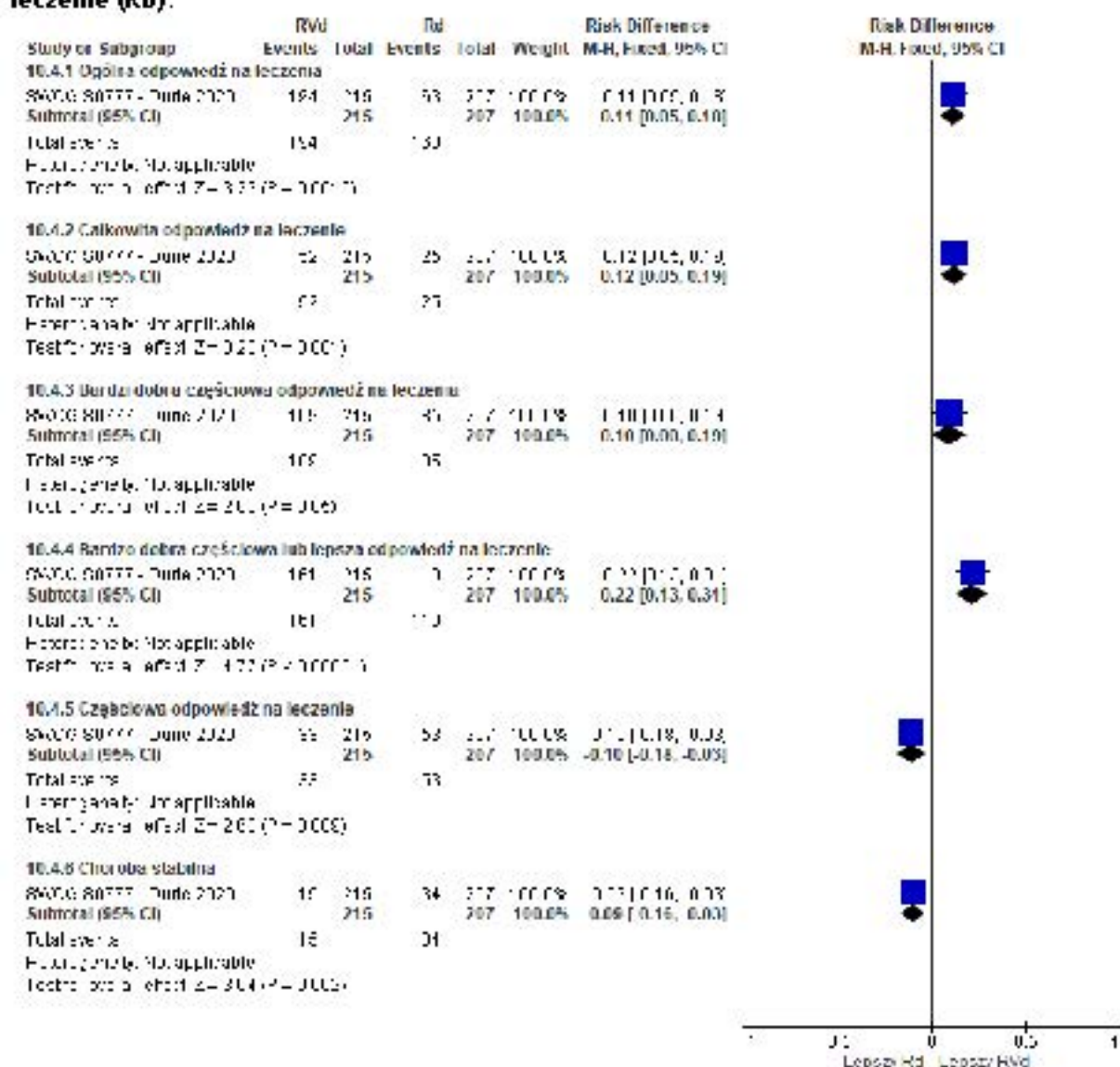
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Progresa choroby i brakoceny odpowiedzi na leczenie (RD).



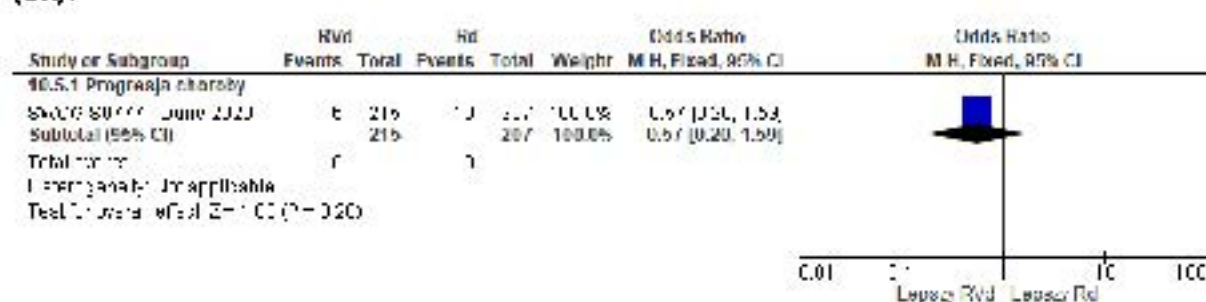
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Odpowiedź na leczenie (OR).



Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Odpowiedź na leczenie (RD).



Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Progresa choroby (OR).



Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Progresa choroby (RD).



5.1.4 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

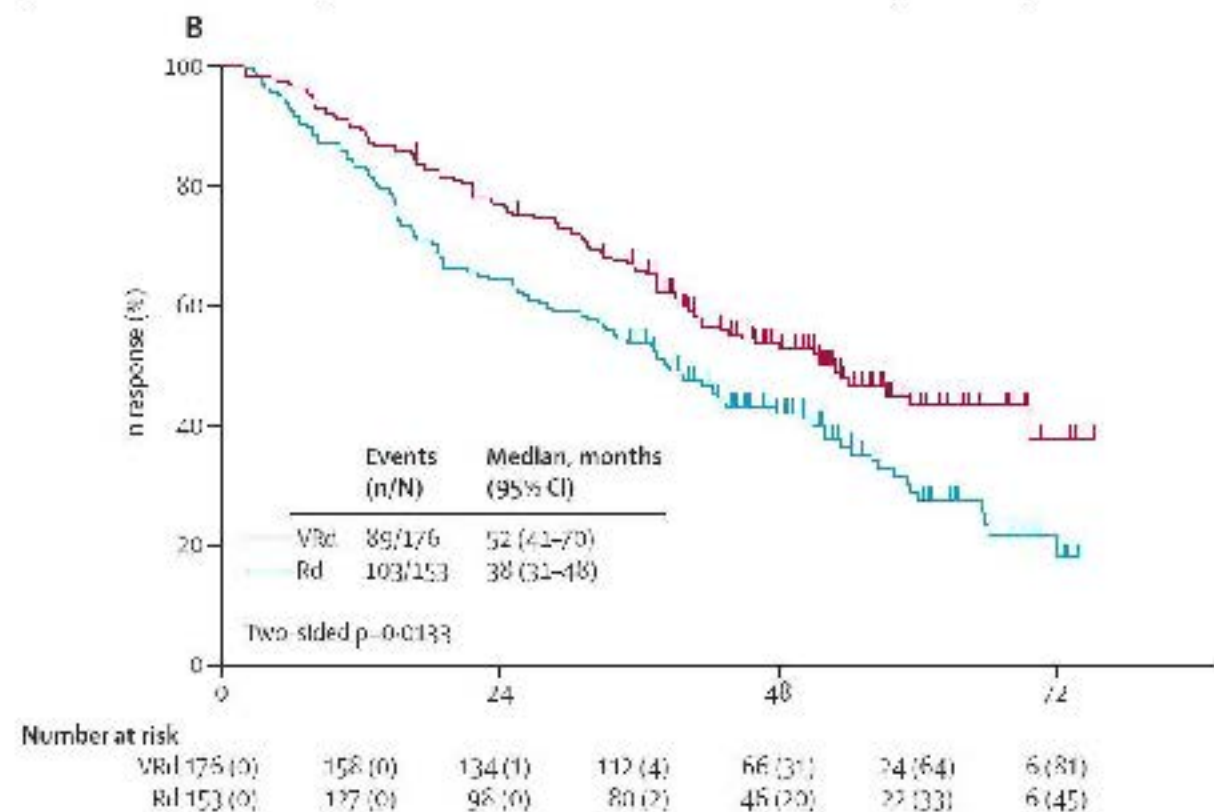
W grupie chorych leczonych schematem Rvd czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy w porównaniu do obserwowanego w grupie chorych leczonych Rd (publikacja Durie 2017, mediana: 52 mies. [95%CI: 41; 70] vs 38 mies. [95%CI: 31; 48]; HR=0,695, p=0,0133; publikacja Durie 2020, mediana: 50 mies. [95%CI: 39; 58] vs 39 mies. [95%CI: 29; 49], p=0,0133).

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777: Rvd vs Rd. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.

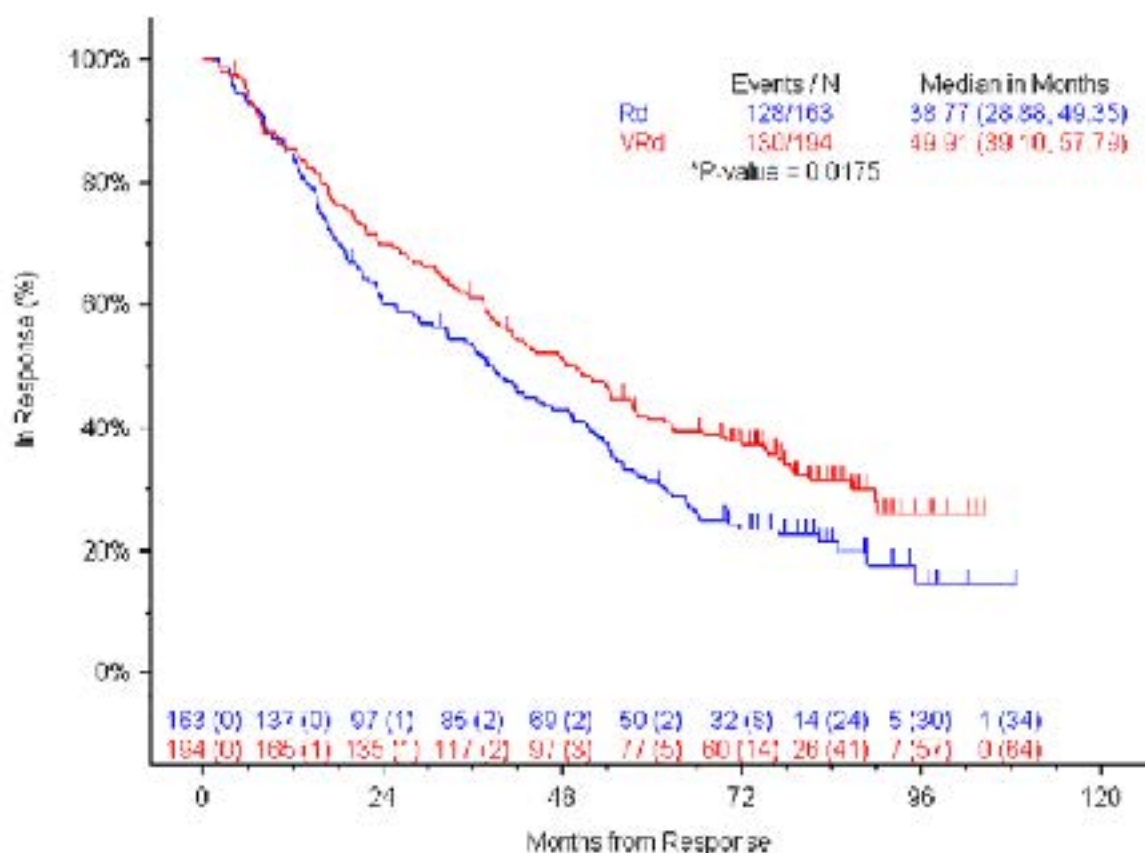
Punkt końcowy	N/N ₁	Rvd, mies., mediana [95% CI]	Rd, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
po 55 mies.*	176/153	52 [41; 70]	38 [31; 48]	bd	0,695 [bd]	0,0133
po 84 mies.	194/163	50 [39; 58]**	39 [29; 49]**	bd	bd	0,0175

*u chorych z przynajmniej częściową odpowiedzią na leczenie; **w publikacji Durie 2020 nie zdefiniowano wartości podanych w nawiasach kwadratowych, przyjęto, że są to 95% przedziały ufności, analogicznie jak w publikacji Durie 2017.

Ryc. 22. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017).



Ryc. 23. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020).



5.2 RVD vs MPT - porównanie pośrednie

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVD) oraz schemat MPT, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego zgodnie z poniższym schematem.

Ryc. 24. Schemat porównania pośredniego RVD z MPT.



W celu porównania pośredniego schematu RVD i schematu MPT wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.4).

Szczegółowe wyniki porównania schematu RVD ze schematem Rd przedstawiono powyżej w rozdziale 5.1.

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

Tab. 40. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim Rvd vs MPT.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji, HR [95%CI], p	Przeżycie całkowite, HR [95%CI], p
Rvd vs Rd			
SWOG S0777*			
Rvd	235	0,742 [0,594; 0,928], p=0,003	0,709 [0,543; 0,926], p=0,0114
Rd	225		
Rd vs MPT			
FIRST*			
Rd	535	0,69 [0,59; 0,79], p<0,0001	0,78 [0,67; 0,91], p<0,05
MPT	547		

*mediana okresu obserwacji 84 miesiące (publikacja Durie 2020); ** mediana okresu obserwacji 67 miesięcy (publikacja Facon 2018).

Tab. 41. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim Rvd vs MPT - cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Ogólna odpowiedź na leczenie, n (%)	Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Stabilizacja choroby, n (%)	Progresja choroby, n (%)
Rvd vs Rd							
SWOG S0777*							
Rvd	215	194 (90)	52 (24)	109 (51)	33 (15)	15 (7)	6 (3)
Rd	207	163 (79)	25 (12)	85 (41)	53 (26)	34 (16)	10 (5)
Rd vs MPT							
FIRST**							
Rd	535	432 (81)	119 (22)	141 (26)	172 (32)	66 (12)	10 (2)
MPT	547	369 (67)	68 (12)	99 (18)	202 (37)	116 (21)	17 (3)

*mediana okresu obserwacji 84 miesiące (publikacja Durie 2020); * mediana okresu obserwacji 67 miesięcy (publikacja Facon 2018).

5.2.1 Przeżycie wolne od progresji

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,51 [95%CI: 0,39; 0,67], p<0,05).

Tab. 42. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: RVd vs MPT. Przeżycie wolne od progresji choroby.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator HR [95% CI], p	RVd vs MPT HR [95% CI], p
Rd MPT	1	535 547	0,69 [0,59; 0,79], p<0,001	
RVd Rd	1	235 225	0,742 [0,594; 0,928], p=0,003	0,51 [0,39; 0,67], p<0,05

5.2.2 Przeżycie całkowite

Na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,55 [95%CI: 0,41; 0,75], p<0,05).

Tab. 43. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: RVd vs MPT. Przeżycie całkowite.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator HR [95% CI], p	RVd vs MPT HR [95% CI], p
Rd MPT	1	535 547	0,78 [0,67; 0,91], p<0,05	
RVd Rd	1	235 225	0,709 [0,543; 0,926], p=0,0114	0,55 [0,41; 0,75], p<0,05

5.2.3 Ogólna odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż podczas stosowania schematu MPT (OR=5,03 [95%CI: 2,68; 9,43], p<0,05; RD=0,24 [95%CI: 0,16; 0,32], p<0,05).

Tab. 44. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Ogólna odpowiedź na leczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rvd vs MPT OR [95% CI], p RD [95% CI], p
Rd MPT	1	535 547	432 369	2,02 [1,53; 2,68], p<0,00001 0,13 [0,08; 0,18], p<0,00001	
Rvd Rd	1	215 207	194 163	2,49 [1,42; 4,37], p=0,001 0,11 [0,05; 0,18], p=0,001	5,03 [2,68; 9,43], p<0,05 0,24 [0,16; 0,32], p<0,05

5.2.4 Całkowita odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż podczas stosowania schematu MPT (OR=4,69 [95%CI: 2,54; 8,65], p<0,05; RD=0,22 [95%CI: 0,14; 0,30], p<0,05).

Tab. 45. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Całkowita odpowiedź na leczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rvd vs MPT OR [95% CI], p RD [95% CI], p
Rd MPT	1	535 547	119 68	2,02 [1,46; 2,79], p<0,001 0,10 [0,05; 0,14], p<0,0001	
Rvd Rd	1	215 207	52 25	2,32 [1,38; 3,91], p=0,002 0,12 [0,05; 0,19], p=0,001	4,69 [2,54; 8,65], p<0,05 0,22 [0,14; 0,30], p<0,05

5.2.5 Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie

Na podstawie porównania pośredniego wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (OR=2,40 [95%CI: 1,46; 3,89], p<0,05; RD=0,18 [95%CI: 0,07; 0,29], p<0,05).

Tab. 46. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rvd vs MPT OR [95% CI], p RD [95% CI], p
Rd MPT	1	535 547	141 99	1,62 [1,21; 2,17], p=0,001 0,08 [0,03; 0,13], p=0,001	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	RVd vs MPT OR [95% CI], p RD [95% CI], p
RvD Rd	1	215 207	109 85	1,48 [1,00; 2,17], p=0,0475 0,10 [0,002; 0,19], p=0,046	2,40 [1,48; 3,89], p<0,05 0,18 [0,07; 0,29], p<0,05

5.2.6 Częściowa odpowiedź na leczenie

Na podstawie porównania pośredniego wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż podczas stosowania schematu MPT (OR=0,43 [95%CI: 0,25; 0,75], p<0,05; RD=-0,15 [95%CI: -0,24; -0,06], p<0,05).

Tab. 47. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: RVd vs MPT. Częściowa odpowiedź na leczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	RVd vs MPT OR [95% CI], p RD [95% CI], p
Rd MPT	1	535 547	172 202	0,81 [0,63; 1,04], p=ns -0,05 [-0,10; 0,01], p=ns	
RvD Rd	1	215 207	33 53	0,53 [0,32; 0,86], p=0,01 -0,10 [-0,18; -0,03], p=0,009	0,43 [0,25; 0,75], p<0,05 -0,15 [-0,24; -0,06], p<0,05

5.2.7 Stabilizacja choroby

Na podstawie porównania pośredniego wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania stabilizacji choroby podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż podczas stosowania schematu MPT (OR=0,20 [95%CI: 0,10; 0,41], p<0,05; RD=-0,18 [95%CI: -0,26; -0,10], p<0,05).

Tab. 48. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: RVd vs MPT. Stabilizacja choroby.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	RVd vs MPT OR [95% CI], p RD [95% CI], p
Rd MPT	1	535 547	66 116	0,52 [0,38; 0,73], p<0,0001 -0,09 [-0,13; -0,04], p<0,0001	
RvD Rd	1	215 207	15 34	0,38 [0,20; 0,72], p=0,003 -0,09 [-0,16; -0,03], p=0,002	0,20 [0,10; 0,41], p<0,05 -0,18 [-0,26; -0,10], p<0,05

5.2.8 Progresja choroby

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżone częstości występowania progresji choroby podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz schematu MPT (OR=0,34 [95%CI: 0,09; 1,42], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; 0,01], p=ns).

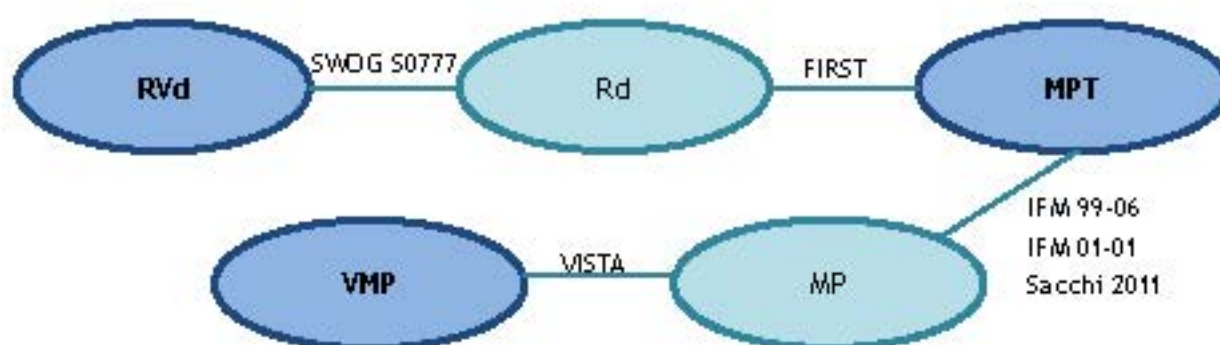
Tab. 49. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: RVd vs MPT. Progresja choroby.

Interwencja vs Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	RVd vs MPT OR [95% CI], p RD [95% CI], p
Rd vs MPT	1	535 547	10 17	0,59 [0,27; 1,31], p=ns -0,01 [-0,03; 0,01], p=ns	
RVd vs Rd	1	215 207	6 10	0,57 [0,20; 1,59], p=ns -0,02 [-0,06; 0,02], p=ns	0,34 [0,09; 1,42], p=ns -0,03 [-0,07; 0,01], p=ns

5.3 RVd vs VMP - porównanie pośrednie

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

Ryc. 25. Schemat porównania pośredniego RVd z VMP.



W celu porównania pośredniego schematu RVd i schematu VMP wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.4).

Szczegółowe wyniki porównania schematu RVd ze schematem Rd przedstawiono powyżej w rozdziale 5.1.

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

Tab. 50. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim Rvd vs VMP.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji, HR [95%CI], p	Przeżycie całkowite, HR [95%CI], p
Rvd vs Rd			
SWOG 90777*			
Rvd	242	0,742 [0,594; 0,928], p=0,003	0,709 [0,543; 0,926], p=0,0114
Rd	229		
Rd vs MPT			
FIRST**			
Rd	535	0,69 [0,59; 0,79], p<0,00001	0,78 [0,67; 0,91], p<0,05
MPT	547		
MPT vs MP			
IFM 99-06***			
MPT	125	0,51 [0,39; 0,66], p<0,0001	0,59 [0,46; 0,81], p=0,006
MP	196		
IFM 01-01#			
MPT	113	0,62, p=0,001	0,68, p=0,028
MP	116		
Sacchi 2011###			
MPT	64	0,5 [0,3; 0,9]	bd
MP	54		
VMP vs MP			
VISTA		Miguel 2008####	Miguel 2013#####
VMP	344	0,558, p<0,001†	0,695 [0,567; 0,852], p<0,001
MP	338		

^ two-sided p=0,0037; ^^ two-sided p=0,0250; *mediana okresu obserwacji 84 miesiące (publikacja Durie 2020); ** mediana okresu obserwacji 67 miesięcy (publikacja Facon 2018); *** mediana okresu obserwacji 51,5 miesiąca; # mediana okresu obserwacji 47,5 miesiąca; ## mediana okresu obserwacji 30 miesięcy; ### mediana okresu obserwacji 16,3 miesiąca; #### mediana okresu obserwacji 60,1 miesiąca; † na podstawie analizy przyjęto p=0,001.

Tab. 51. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim Rvd vs VMP - cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)
Rvd vs Rd				
SWOG 90777*				
Rvd	215	52 (24)	109 (51)	33 (15)
Rd	207	25 (12)	85 (41)	53 (26)
Rd vs MPT				
FIRST**				
Rd	535	119 (22)	141 (26)	172 (32)
MPT	547	68 (12)	99 (18)	202 (37)
MPT vs MP				
IFM 99-06***				
MPT	75	10 (13)	25 (33)	22 (29)
MP	165	4 (2)	7 (4)	46 (28)
IFM 01-01#				
MPT	107	7 (7)	16 (15)	43 (40)
MP	112	1 (1)	7 (6)	27 (24)
Sacchi 2011###				
MPT	64	bd	bd	bd
MP	54	bd	bd	bd
VMP vs MP				
VISTA####				
VMP	337	111 (33)	28 (8)	112 (33)
MP	331	13 (4)	13 (4)	102 (31)

*mediana okresu obserwacji 84 miesiące (publikacja Durie 2020); **mediana okresu obserwacji 67 miesięcy (publikacja Facon 2018); *** mediana okresu obserwacji 51,5 miesiąca; # mediana okresu obserwacji 47,5 miesiąca; ### mediana okresu obserwacji 30 miesięcy; #### mediana okresu obserwacji 16,3 miesiąca (publikacja Miguel 2008).

5.3.1 Przeżycie wolne od progresji

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77], p<0,05).

Tab. 52. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: RVd vs VMP. Przeżycie wolne od progresji choroby.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator HR [95% CI], p	RVd vs VMP HR [95% CI], p
VMP MP	1	344 338	0,56 [0,40; 0,78], p=0,0005	
MPT MP	3	302 366	0,53 [0,45; 0,63], p<0,00001	
Rd MPT	1	535 547	0,69 [0,59; 0,79], p<0,001	
RVd Rd	1	242 229	0,742 [0,594; 0,928], p=0,003	0,48 [0,31; 0,77], p<0,05

5.3.2 Przeżycie całkowite

Na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,49 [95%CI: 0,30; 0,82], p<0,05).

Tab. 53. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: RVd vs VMP. Przeżycie całkowite.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator HR [95% CI], p	RVd vs VMP HR [95% CI], p
VMP MP	1	344 338	0,695 [0,567; 0,852], p<0,001	
MPT MP	2	238 312	0,62 [0,44; 0,87], p=0,006	
Rd MPT	1	535 547	0,78 [0,67; 0,91], p<0,05	
RVd Rd	1	242 229	0,709 [0,543; 0,926], p=0,0114	0,49 [0,30; 0,82], p<0,05

5.3.3 Całkowita odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem a schematem VMP (OR=2,60 [95%CI: 0,67; 10,08], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,10; 0,12], p=ns).

Tab. 54. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs VMP. Całkowita odpowiedź na leczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rvd vs VMP OR [95% CI], p RD [95% CI], p
VMP MP	1	337 331	111 13	12,01 [8,60; 21,88], p<0,00001 0,29 [0,24; 0,34], p<0,00001	
MPT MP	2	182 277	17 5	6,66 [2,33; 19,03], p=0,0004 0,08 [0,04; 0,13], p=0,0006	
Rd MPT	1	535 547	119 68	2,02 [1,46; 2,79], p<0,001 0,10 [0,05; 0,14], p<0,0001	
Rvd Rd	1	215 207	52 25	2,32 [1,38; 3,91], p=0,002 0,12 [0,05; 0,19], p=0,001	2,60 [0,67; 10,08], p=ns 0,01 [-0,10; 0,12], p=ns

5.3.4 Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie

Na podstawie porównania pośredniego wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (OR=5,97 [95%CI: 2,10; 17,02], p<0,05; RD=0,33 [95%CI: 0,20; 0,46], p<0,05).

Tab. 55. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs VMP. Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rvd vs VMP OR [95% CI], p RD [95% CI], p
VMP MP	1	337 331	28 13	2,22 [1,13; 4,36], p=0,02 0,04 [0,01; 0,08], p=0,02	
MPT MP	2	182 277	41 14	5,53 [2,92; 10,44], p<0,00001 0,19 [0,12; 0,25], p<0,00001	
Rd MPT	1	535 547	141 99	1,62 [1,21; 2,17], p=0,001 0,08 [0,03; 0,13], p=0,001	
Rvd Rd	1	215 207	109 85	1,48 [1,00; 2,17], p=0,0475 0,10 [0,002; 0,19], p=0,046	5,97 [2,10; 17,02], p<0,05 0,33 [0,20; 0,46], p<0,05

5.3.5 Częściowa odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośredniego wskazują brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem i schematem VMP (OR=0,59 [95%CI: 0,27; 1,26], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,23; 0,08], p=ns).

Tab. 56. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Częściowa odpowiedź na leczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs VMP OR [95% CI], p RD [95% CI], p
VMP MP	1	337 331	112 102	1,12 [0,81; 1,55], p=ns 0,02 [-0,05; 0,09], p=ns	
MPT MP	2	182 277	65 73	1,53 [1,01; 2,31], p=0,04 0,09 [0,003; 0,18], p=0,04	
Rd MPT	1	535 547	172 202	0,81 [0,63; 1,04], p=ns -0,05 [-0,10; 0,01], p=ns	
Rd Rd	1	215 207	33 53	0,53 [0,32; 0,86], p=0,01 -0,10 [-0,18; -0,03], p=0,009	0,59 [0,27; 1,26], p=ns -0,08 [-0,23; 0,07], p=ns

5.4 VTD vs VMP - porównanie bezpośrednie

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego schematów VTD i VMP na podstawie badania UPFRONT przedstawiono w poniższych tabelach. Ocena jakości życia w badaniu UPFRONT przedstawiono w rozdz. 5.4.9.

Tab. 57. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT.

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

* dane dotyczące HR dostępne jedynie w abstrakcie konferencyjnym.

Tab. 58. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT - cd.

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

Tab. 59. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT - odpowiedź na leczenie.

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

Tab. 60. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT - odpowiedź na leczenie cd.

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

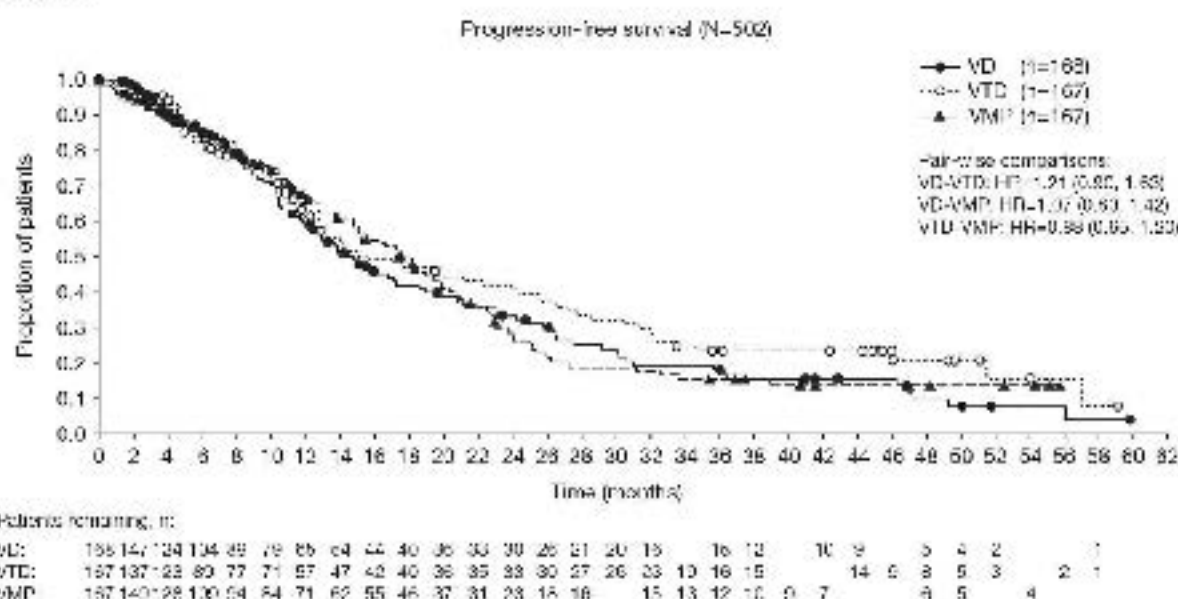
5.4.1 Przeżycie wolne od progresji

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

Tab. 61. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Przeżycie wolne od progresji choroby.

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

Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Przeżycie wolne od progresji choroby.



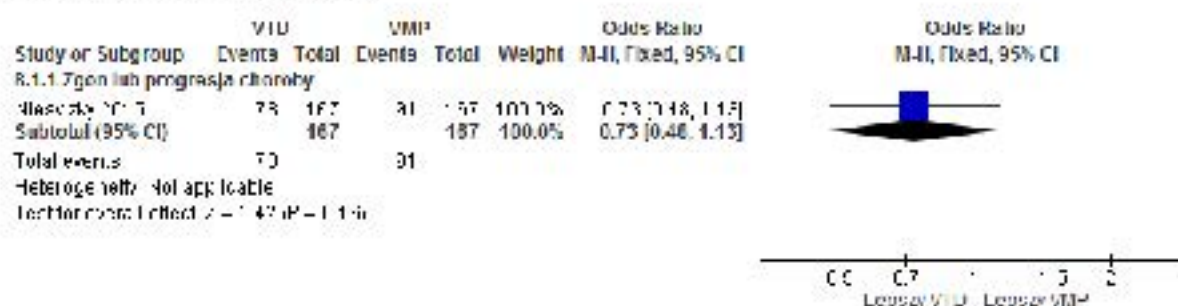
Zgon lub progresja choroby

W badaniu UPFRONT zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji występowały z porównywalną częstością w grupach VTD i VMP (OR=0,73 [95%CI: 0,48; 1,13], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,18; 0,03], p=ns; NNT 4,7 m_{os.}=na).

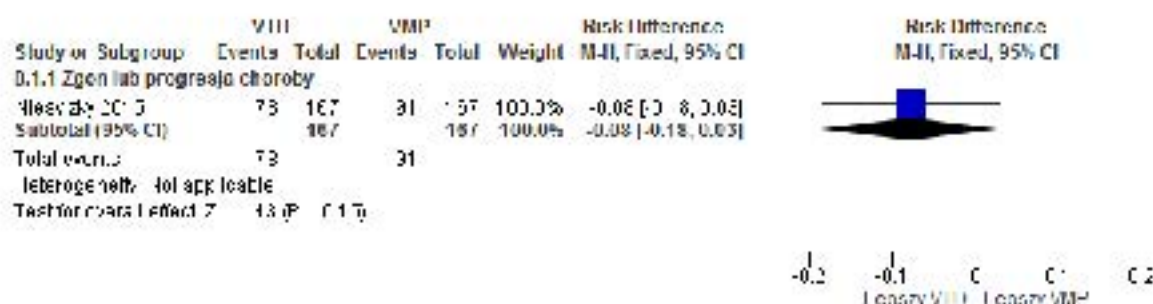
Tab. 62. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji.

Punkt końcowy	N/N _c	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon lub progresja choroby	167/167	0,73 [0,48; 1,13]	ns	-0,08 [-0,18; 0,03]	ns	na

Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji (OR).



Ryc. 28. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji (RD).



5.4.2 Przeżycie całkowite

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

Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Przeżycie całkowite.

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

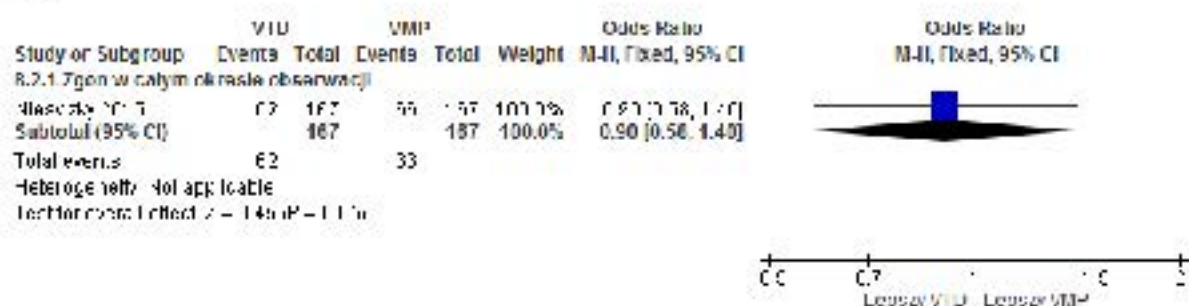
Zgon

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

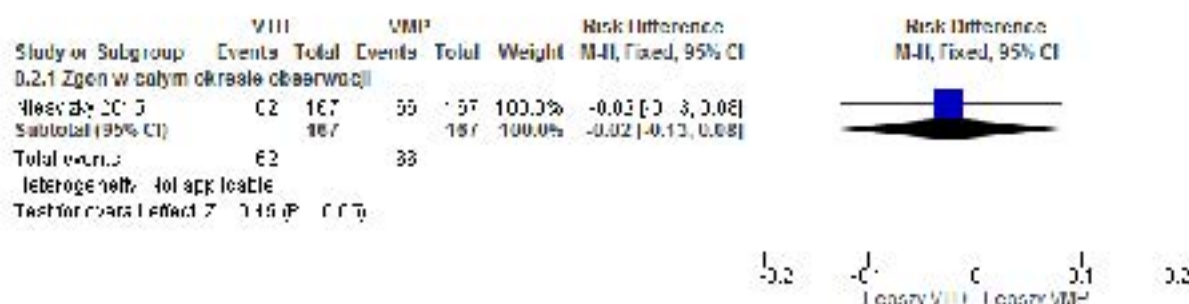
Tab. 64. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji.

Punkt końcowy	N/N _n	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon	167/167	0,90 [0,58; 1,40]	ns	-0,02 [-0,13; 0,08]	ns	na

Ryc. 29. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon w całym okresie obserwacji (OR).



Ryc. 30. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon w całym okresie obserwacji (RD).



5.4.3 Czas do II linii leczenia

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

Tab. 65. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Czas do II linii leczenia.

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

5.4.4 Chorzy otrzymujący II linię leczenia

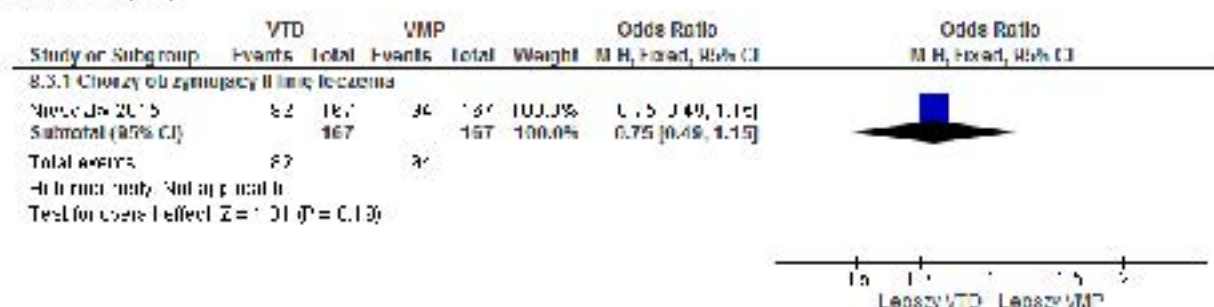
W badaniu UPFRONT odsetki chorych otrzymujących II linię leczenia były porównywalne w grupach VTD i VMP (OR=0,75 [95%CI: 0,49; 1,15], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,18; 0,03], p=ns; NNT_{42,7 mies.}=na).

Tab. 66. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący II linię leczenia.

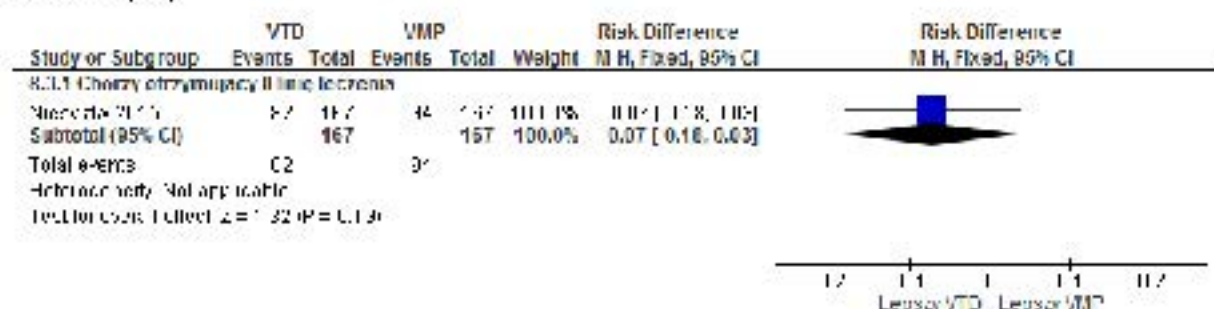
Punkt końcowy	N/N ₁	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy otrzymujący II linię leczenia	167/167	0,75 [0,49; 1,15]	ns	-0,07 [-0,18; 0,03]	ns	na

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

Ryc. 31. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący II linię leczenia (OR).



Ryc. 32. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący II linię leczenia (RD).



5.4.5 Czas do III linii leczenia

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

Tab. 67. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Czas do III linii leczenia.

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

5.4.6 Chorzy otrzymujący III linię leczenia

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

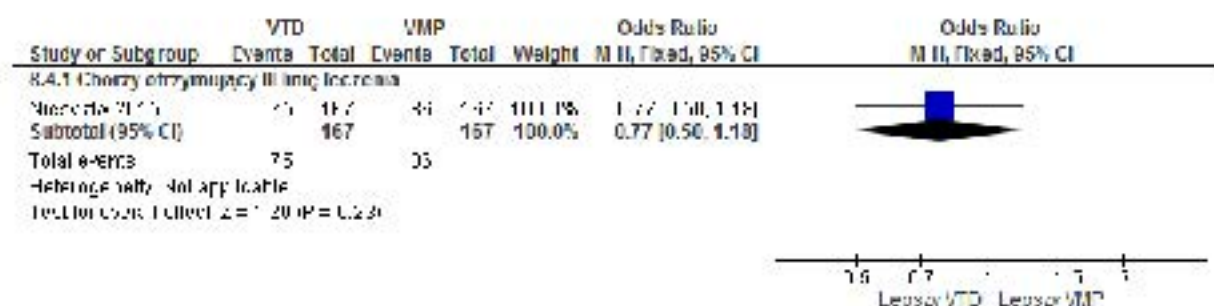
Tab. 68. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący III linię leczenia.

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N _k	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy otrzymujący	1	167/167	0,77 [0,50; 1,18]	ns	-0,07 [-0,17; 0,04]	ns	na

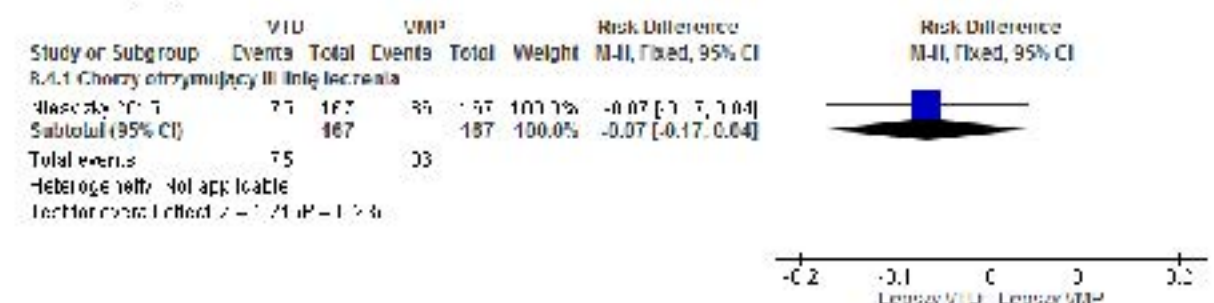
III linię leczenia							
--------------------	--	--	--	--	--	--	--

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

Ryc. 33. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący III linię leczenia (OR).



Ryc. 34. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący III linię leczenia (RD).



5.4.7 Odpowiedź na leczenie

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

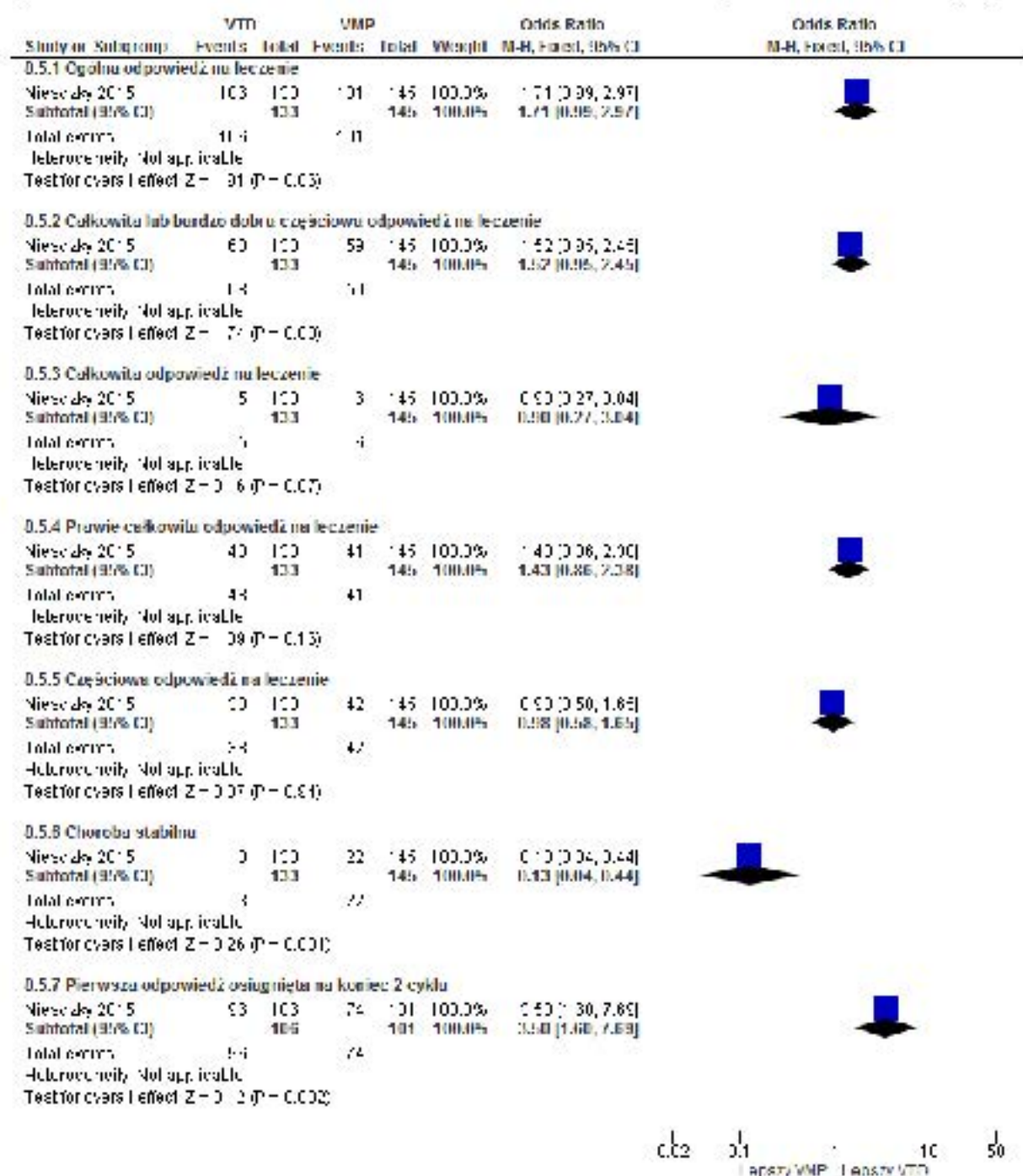
Stabilizacja choroby występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych VMP (OR=0,13 [95%CI: 0,04; 0,44], $p=0,001$; RD=-0,13 [95%CI: -0,19; -0,07], $p<0,0001$; $NNT_{42,7\text{ mies.}}=na$), natomiast odsetek chorych z pierwszą odpowiedzią osiągniętą na koniec 2 cyklu był istotnie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

Tab. 69. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Odpowiedź na leczenie.

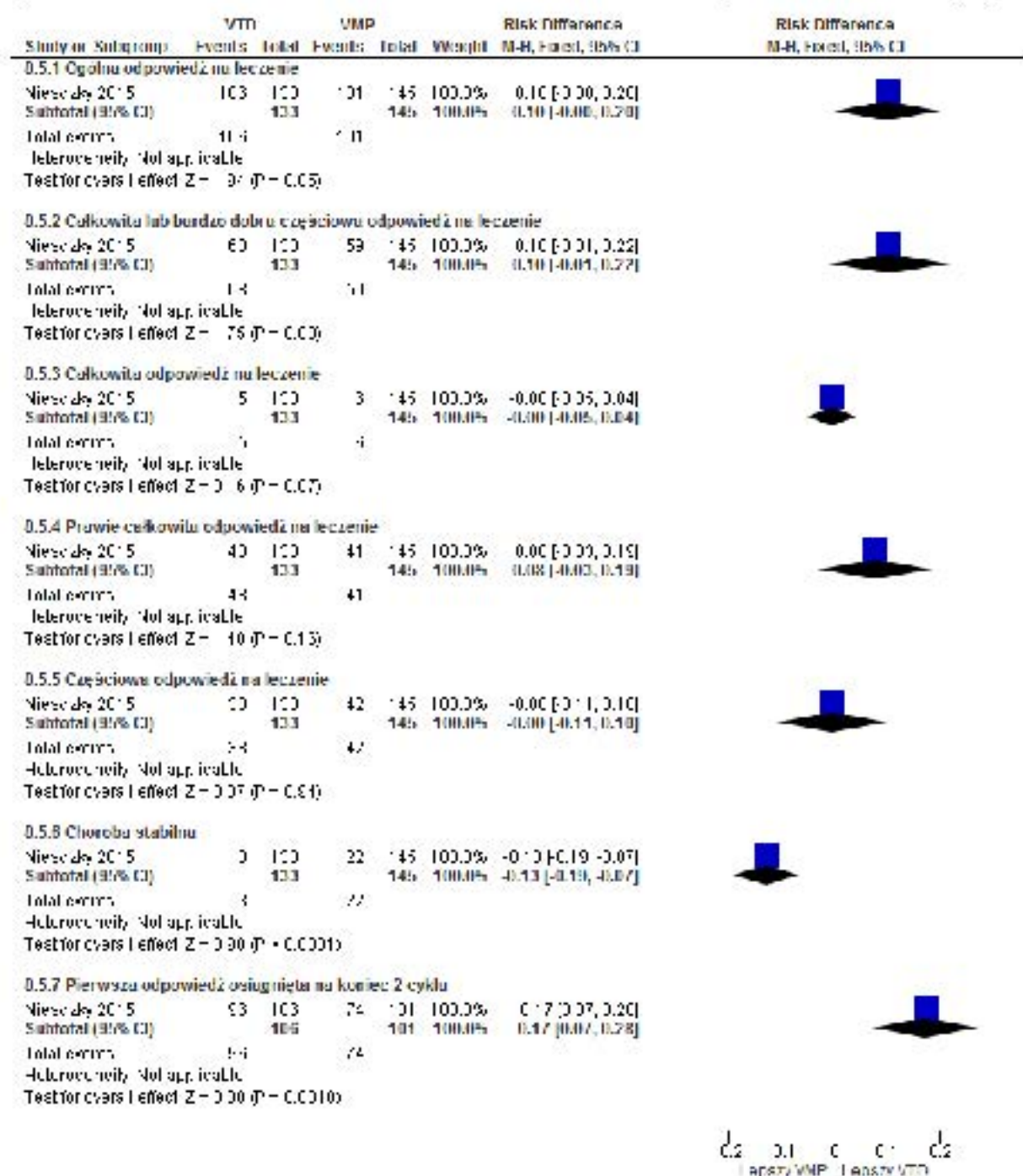
Punkt końcowy	Liczba badań	N/N	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie	1	133/145	1,71 [0,99; 2,97]	ns	0,10 [-0,001; 0,20]	ns	na
Całkowita lub bardzo dobra częściowa	1	133/145	1,52 [0,95; 2,45]	ns	0,10 [-0,01; 0,22]	ns	na

odpowieć na leczenie							
Całkowita odpowiedź na leczenie	1	133/145	0,90 [0,27; 3,04]	ns	-0,004 [-0,05; 0,04]	ns	na
Prawie całkowita odpowiedź na leczenie	1	133/145	1,43 [0,86; 2,38]	ns	0,08 [-0,03; 0,19]	ns	na
Częściowa odpowiedź na leczenie	1	133/145	0,98 [0,58; 1,65]	ns	-0,004 [-0,11; 0,10]	ns	na
Stabilizacja choroby	1	133/145	0,13 [0,04; 0,44]	0,001	-0,13 [-0,19; -0,07]	<0,0001	na
Pierwsza odpowiedź osiągnięta na koniec 2 cyklu	1	106/101	3,50 [1,60; 7,69]	0,002	0,17 [0,07; 0,28]	0,001	6 [4; 15]
Progresja choroby	1	133/145	0,21 [0,02; 1,84]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	1	133/145	1,57 [0,80; 3,10]	ns	0,06 [-0,03; 0,14]	ns	na

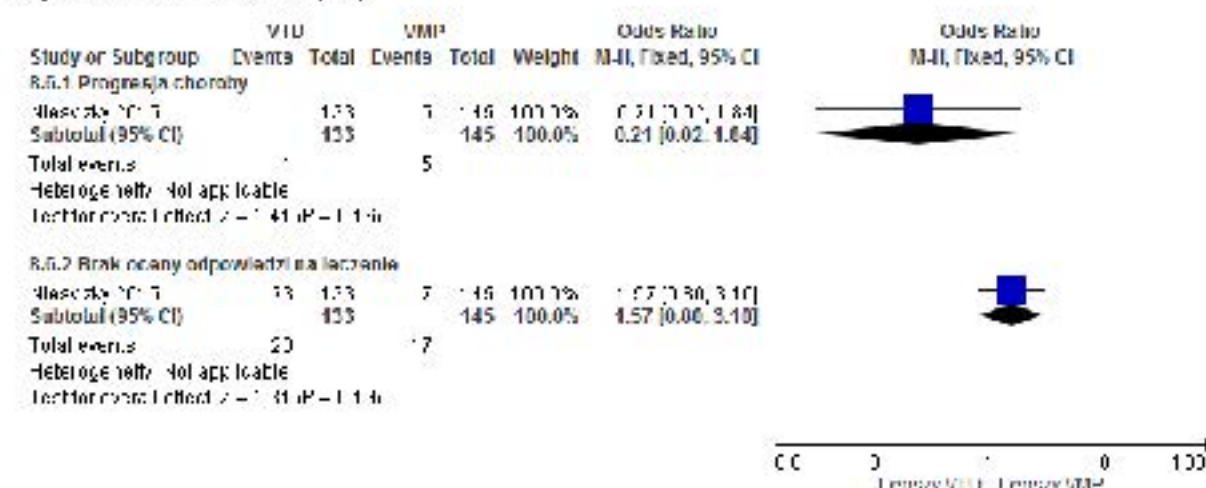
Ryc. 35. Analiza skutecznoci w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Odpowiedz na leczenie (OR).



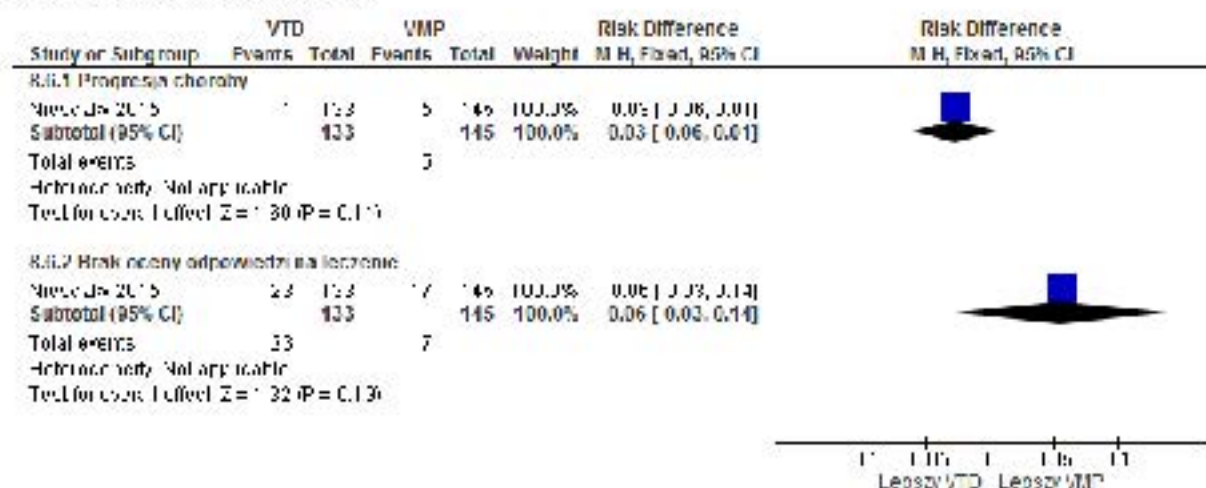
Ryc. 36. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Odpowiedź na leczenie (RD).



Ryc. 37. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Progresa choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (OR).



Ryc. 38. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Progresa choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (RD).



5.4.8 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

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

Tab. 70. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.

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

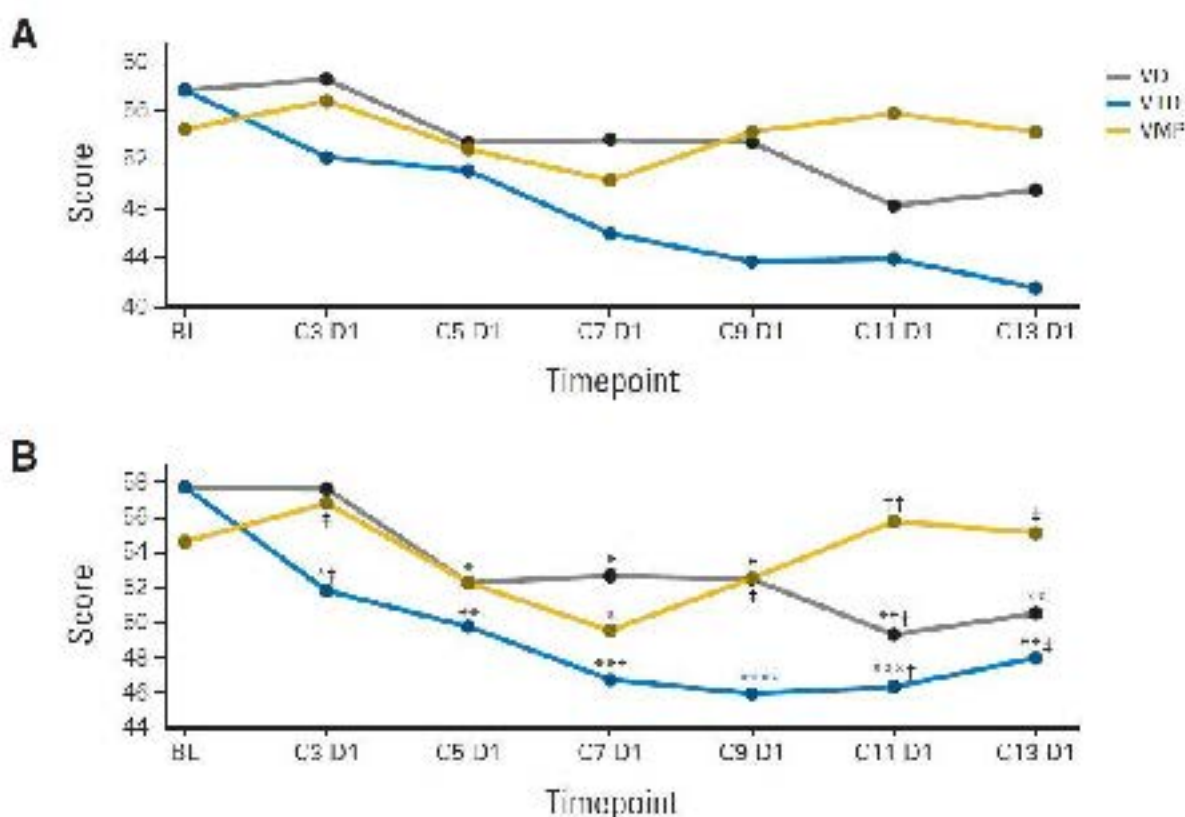
* u chorych z przynajmniej częściową odpowiedzią na leczenie.

5.4.9 Ocena jakości życia

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

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

Ryc. 39. Jakość życia w badaniu UPFRONT - kwestionariusz EORTC QLQ-C30.



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

6 Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (badanie SWOG S0777).

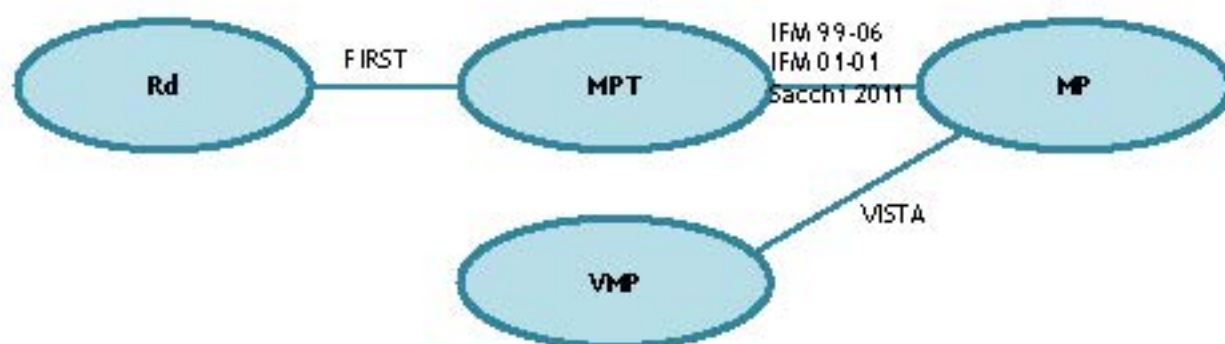
Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów MPT, VMP i VTD. Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do analizy w większości uniemożliwiało przeprowadzenie porównania pośredniego Rvd vs MPT oraz Rvd vs VMP (możliwe było jedynie porównanie Rvd vs MPT w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem oraz drugich pierwotnych nowotworów, zgodnie z poniższym schematem).

Ryc. 40. Schemat porównania pośredniego Rvd z MPT.



Z powodu różnic w sposobie raportowania zdarzeń niepożądanych i ograniczonej możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w analizie przedstawiono porównanie bezpośrednio Rvd vs Rd (badanie SWOG S0777) oraz porównania Rd vs MPT (porównanie bezpośrednio na podstawie badania FIRST) i Rd vs VMP (porównanie pośrednie poprzez badania Rd vs MPT [FIRST], MPT vs MP [IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011] oraz VMP vs MP [VISTA], zgodnie z poniższym schematem).

Ryc. 41. Schemat porównania pośredniego Rd z MPT i VMP.



Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rvd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ,
- zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki,
- zdarzenia niepożądane powodujące czasowe przerwanie leczenia,
- poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane,
- poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane,
- pozostałe zdarzenia niepożądane,
- zgony,
- drugie pierwotne nowotwory.

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

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

Mediana okresu obserwacji w badaniu SWOG S0777 wynosiła 55 miesięcy (publikacja Durie 2017²¹) lub 84 miesiące (publikacja Durie 2020²²). Mediany okresów obserwacji w pozostałych badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- FIRST: 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018);
- IFM 99-06: 36,8 miesiąca oraz 51,5 miesiąca;
- IFM 01-01: 47,5 miesiąca;
- Sacchi 2011: 30 miesięcy;
- VISTA: 16,3 miesiąca (publikacja Miguel 2008), 36,7 miesiąca (publikacja Mateos 2010), 60,1 miesiąca (publikacja Miguel 2013);
- UPFRONT: 42,7 miesiąca.

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

W publikacji z badania badaniu SWOG S0777 przedstawiono zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem.

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

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu dicyzyjnego*.³⁷

6.1 RVd vs Rd - porównanie bezpośrednie

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) na podstawie badania SWOG S0777 przedstawiono w poniższych tabelach.

Lerafido mid (Revlimid®) wskazażeriu z bortezomibi deksametazonem wleżeriu dorosłychahoryahz niezahoryu przednio szpiazkiem plazmocytowym , którzy nie kwalifikują się do przeszczepu-
 analiza kliniczna

Tab. 71. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie.

Badanie , grupa	Liczebność populacji , n	ZN st. ≥ 3 łącznie , n (%)
Durie 2017*		
Rvd	241	198 (82)
Rd	226	169 (75)

*mediana okresu obserwacji 55 miesięcy

Tab. 72. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - hematologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem niezależnie od stopnia.

Badanie , grupa	Liczebność populacji , n	Zaburzenia krwi lub szpiku , n (%)	Zaburzenia koagulacji , n (%)	Krwotok lub krwawienie , n (%)	Infekcja , n (%)	Zaburzenia układu limfatycznego , n (%)
Durie 2017*						
Rvd	241	190 (79)	5 (2)	17 (7)	68 (28)	95 (39)
Rd	226	179 (79)	3 (1)	14 (6)	60 (27)	76 (34)
Durie 2020**						
Rvd	234	193 (82)	5 (2)	20 (9)	76 (32)	103 (44)
Rd	222	182 (82)	4 (2)	15 (7)	63 (28)	78 (35)

*mediana okresu obserwacji 55 miesięcy; **mediana okresu obserwacji 84 miesiące

Tab. 73. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - hematologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem stopnia ≥ 3 .

Badanie , grupa	Liczebność populacji , n	Zaburzenia krwi lub szpiku , n (%)	Zaburzenia koagulacji , n (%)	Krwotok lub krwawienie , n (%)	Infekcja , n (%)	Zaburzenia układu limfatycznego , n (%)
Durie 2017*						
Rvd	241	114 (47)	5 (2)	7 (3)	35 (15)	5 (2)
Rd	226	104 (46)	3 (1)	0 (0)	31 (14)	2 (1)
Durie 2020**						
Rvd	234	114 (49)	5 (2)	8 (3)	42 (18)	4 (2)
Rd	222	107 (48)	3 (1)	0 (0)	31 (14)	1 (0)

*mediana okresu obserwacji 55 miesięcy; **mediana okresu obserwacji 84 miesiące

Tab. 74. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - neurologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Zaburzenia neurologiczne, n (%)	Ból, n (%)	Zaburzenia neurologiczne stopnia ≥ 3 , n (%)	Ból stopnia ≥ 3 , n (%)
Durie 2017*					
Rvd	241	194 (80)	128 (53)	80 (33)	29 (12)
Rd	226	147 (65)	80 (35)	25 (11)	9 (4)
Durie 2020**					
Rvd	234	193 (82)	126 (54)	81 (35)	28 (12)
Rd	222	147 (66)	83 (37)	25 (11)	10 (5)

*mediana okresu obserwacji 55 miesięcy; **mediana okresu obserwacji 84 miesiące

Tab. 75. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem niezależnie od stopnia.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Arytmia serca, n (%)	Zaburzenia serca, n (%)	Objawy ustrojowe, n (%)	Zaburzenia dermatologiczne lub skórne, n (%)	Zaburzenia endokrynologiczne, n (%)	Zaburzenia układu pokarmowego, n (%)	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, n (%)	Zaburzenia metabolizmu lub nieprawidłowe wyniki badań, n (%)
Durie 2017*									
Rvd	241	12 (5)	51 (21)	196 (81)	99 (41)	17 (7)	202 (84)	2 (1)	173 (72)
Rd	226	12 (5)	32 (14)	178 (79)	91 (40)	19 (8)	166 (73)	2 (1)	172 (76)
Durie 2020**									
Rvd	234	16 (7)	53 (23)	195 (83)	99 (42)	19 (8)	197 (84)	0 (0)	173 (74)
Rd	222	13 (6)	30 (14)	176 (79)	92 (41)	19 (9)	167 (75)	2 (1)	178 (80)

*mediana okresu obserwacji 55 miesięcy; **mediana okresu obserwacji 84 miesiące

Tab. 76. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem niezależnie od stopnia cd.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej, n (%)	Zaburzenia płuc lub górnych dróg oddechowych, n (%)	Zaburzenia oka lub wzroku, n (%)	Zaburzenia nerek lub układu moczowo-płciowego, n (%)	Nowotwór wtórny, n (%)	Zaburzenia funkcji seksualnych lub reprodukcyjnych, n (%)	Zaburzenia naczyniowe, n (%)	Zgon, n (%)
Durie 2017*									
Rvd	241	71 (29)	92 (38)	59 (24)	16 (7)	2 (1)	3 (1)	31 (13)	2 (1)
Rd	226	61 (27)	76 (34)	39 (17)	14 (6)	4 (2)	3 (1)	25 (11)	0 (0)
Durie 2020**									
Rvd	234	70 (30)	93 (40)	62 (26)	19 (8)	7 (3)	4 (2)	34 (15)	2 (1)
Rd	222	67 (30)	79 (36)	40 (18)	15 (7)	6 (3)	3 (1)	28 (13)	1 (<1)

*mediana okresu obserwacji 55 miesięcy; **mediana okresu obserwacji 84 miesiące

Tab. 77. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem niezależnie od stopnia cd.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Alergia/zaburzenia układu immunologicznego, n (%)	Zaburzenia słuchu lub ucha, n (%)	Zespół chorobowy (syndrom)**, n (%)
Durie 2017*				
Rvd	234	16 (7)	9 (4)	7 (3)
Rd	222	17 (8)	17 (8)	2 (1)

**mediana okresu obserwacji 84 miesiące; ** ang. syndromes.

Tab. 78. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem stopnia ≥ 3 .

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Arytmia serca, n (%)	Zaburzenia serca, n (%)	Objawy ustrojowe, n (%)	Zaburzenia dermatologiczne lub skórne, n (%)	Zaburzenia endokrynologiczne, n (%)	Zaburzenia układu pokarmowego, n (%)	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, n (%)	Zaburzenia metabolizmu lub nieprawidłowe wyniki badań, n (%)
Durie 2017*									
Rvd	241	3 (1)	18 (7)	47 (2)	7 (3)	0 (0)	53 (22)	2 (1)	63 (26)

Rd	226	4 (2)	8 (4)	35 (15)	9 (4)	0 (0)	17 (8)	2 (1)	63 (28)
Durie 2020**									
Rvd	234	3 (1)	21 (9)	51 (22)	8 (3)	0 (0)	54 (23)	0 (0)	65 (28)
Rd	222	4 (2)	8 (4)	38 (17)	9 (4)	0 (0)	19 (9)	2 (1)	64 (29)

*mediana okresu obserwacji 55 miesięcy; **mediana okresu obserwacji 84 miesiące

Tab. 79. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem stopnia ≥ 3 cd.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej, n (%)	Zaburzenia płuc lub górnych dróg oddechowych, n (%)	Zaburzenia oka lub wzroku, n (%)	Zaburzenia nerek lub układu moczowego, n (%)	Nowotwór wtórny, n (%)	Zaburzenia funkcji seksualnych lub reprodukcyjnych, n (%)	Zaburzenia naczyniowe, n (%)	Zgon, n (%)
Durie 2017*									
Rvd	241	23 (10)	21 (9)	6 (2)	5 (2)	2 (1)	0 (0)	22 (9)	2 (1)**
Rd	226	14 (6)	9 (4)	12 (5)	9 (4)	4 (2)	1 (<1)	21 (9)	0 (0)
Durie 2020**									
Rvd	234	24 (10)	20 (9)	6 (3)	6 (3)	7 (3)	0 (0)	24 (10)	2 (1)
Rd	222	17 (8)	10 (5)	11 (5)	10 (5)	6 (3)	1 (<1)	21 (9)	1 (<1)

*mediana okresu obserwacji 55 miesięcy; **mediana okresu obserwacji 84 miesiące; *** w żadnym przypadku przyczyna śmierci nie była bezpośrednio związana z leczeniem - jeden pacjent miał zatrzymanie akcji serca, a drugi zmarł w domu opieki z nieokreślonego powodu.

Tab. 80. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem stopnia ≥ 3 cd.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Alergia/zaburzenia układu immunologicznego, n (%)	Zaburzenia słuchu lub ucha, n (%)	Zespół chorobowy (syndrom)**, n (%)
Durie 2017*				
Rvd	234	2 (1)	0 (0)	4 (2)
Rd	222	0 (0)	0 (0)	2 (1)

**mediana okresu obserwacji 84 miesiące; ** ang. syndromes.

Tab. 81. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - drugie pierwotne nowotwory.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Drugie pierwotne nowotwory, n (%)
Durie 2017*		
Rvd	241	10 (4)
Rd	226	10 (4)
Durie 2020**		^
Rvd	234	19 (8)
Rd	222	16 (7)

*mediana okresu obserwacji 55 miesięcy; **mediana okresu obserwacji 84 miesiące; ^ w publikacji wskazano, że dane dotyczą drugiego nowotworu.

6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

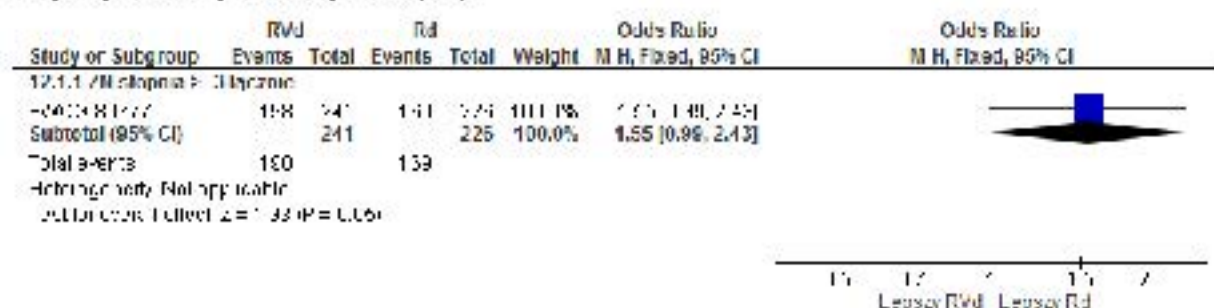
Obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RvD) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) (OR=1,55 [95%CI: 0,99; 2,43], $p=0,053$; RD=0,07 [95%CI: -0,001; 0,15], $p=0,052$; NNH_{55 mies.}=na).

Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017*): RvD vs Rd. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie.

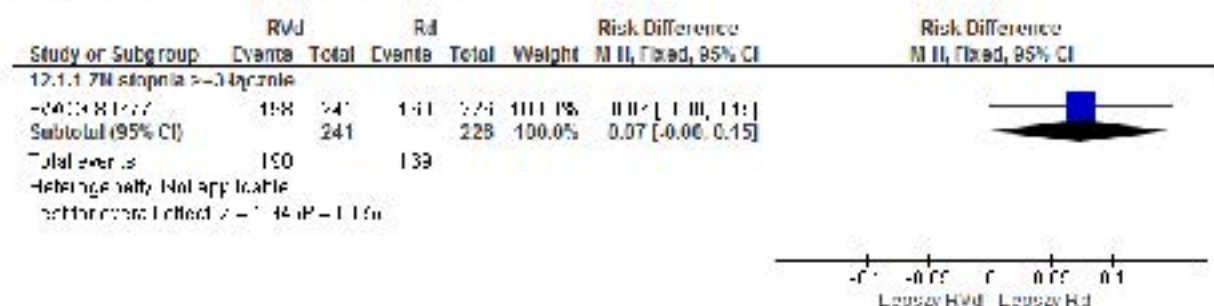
Punkt końcowy	Liczba badań	N/N	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN st. ≥ 3 łącznie	1	241/ 226	1,55 [0,99; 2,43]	0,053	0,07 [-0,001; 0,15]	0,052	na

*mediana obserwacji 55 mies.

Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): RvD vs Rd. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (OR).



Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): RvD vs Rd. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (RD).



6.1.2 Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Hematologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem niezależnie od stopnia występowały z porównywalną częstością w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RvD) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd).

Spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RvD) występował

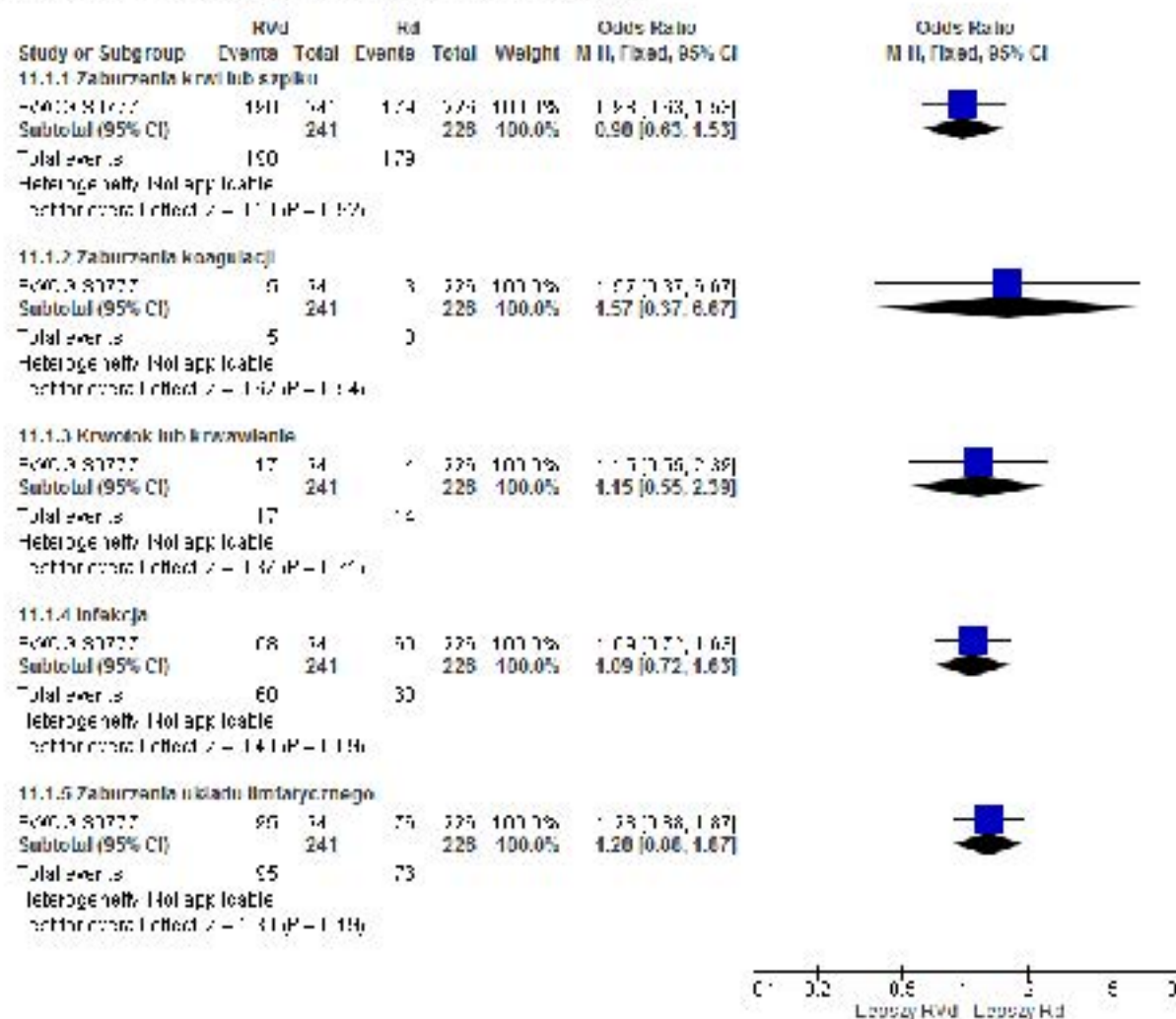
krwotok lub krwawienie stopnia ≥ 3 (OR=14,49 [95%CI: 0,82; 255,15], p=ns; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,01; NNH_{55 mies.}=34 [95%CI: 19; 156]).

Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017*): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.

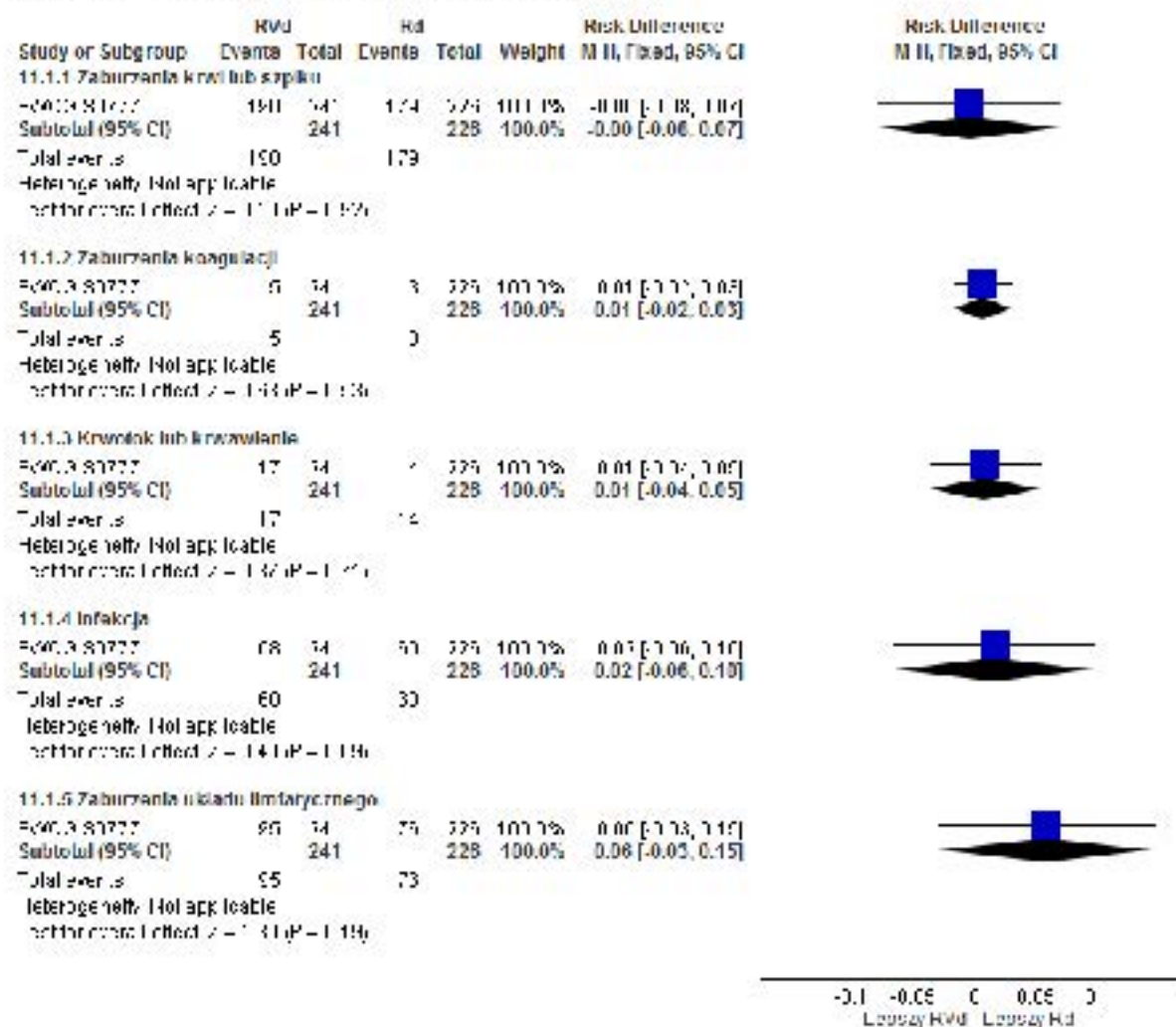
Punkt końcowy	Liczba badań	N.N.	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia							
Zaburzenia krwi lub szpiku	1	241/226	0,98 [0,63; 1,53]	ns	-0,004 [-0,08; 0,07]	ns	na
Zaburzenia koagulacji	1	241/226	1,57 [0,37; 6,67]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
Krwotok lub krwawienie	1	241/226	1,15 [0,55; 2,39]	ns	0,01 [-0,04; 0,05]	ns	na
Infekcja	1	241/226	1,09 [0,72; 1,63]	ns	0,02 [-0,06; 0,10]	ns	na
Zaburzenia układu limfatycznego	1	241/226	1,28 [0,88; 1,87]	ns	0,06 [-0,03; 0,15]	ns	na
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3							
Zaburzenia krwi lub szpiku	1	241/226	1,05 [0,73; 1,52]	ns	0,01 [-0,08; 0,10]	ns	na
Zaburzenia koagulacji	1	241/226	1,57 [0,37; 6,67]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
Krwotok lub krwawienie	1	241/226	14,49 [0,82; 255,15]	ns	0,03 [0,01; 0,05]	0,01	34 [19; 156]
Infekcja	1	241/226	1,07 [0,63; 1,80]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na
Zaburzenia układu limfatycznego	1	241/226	2,37 [0,46; 12,36]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

*mediana obserwacji 5,5 mies.

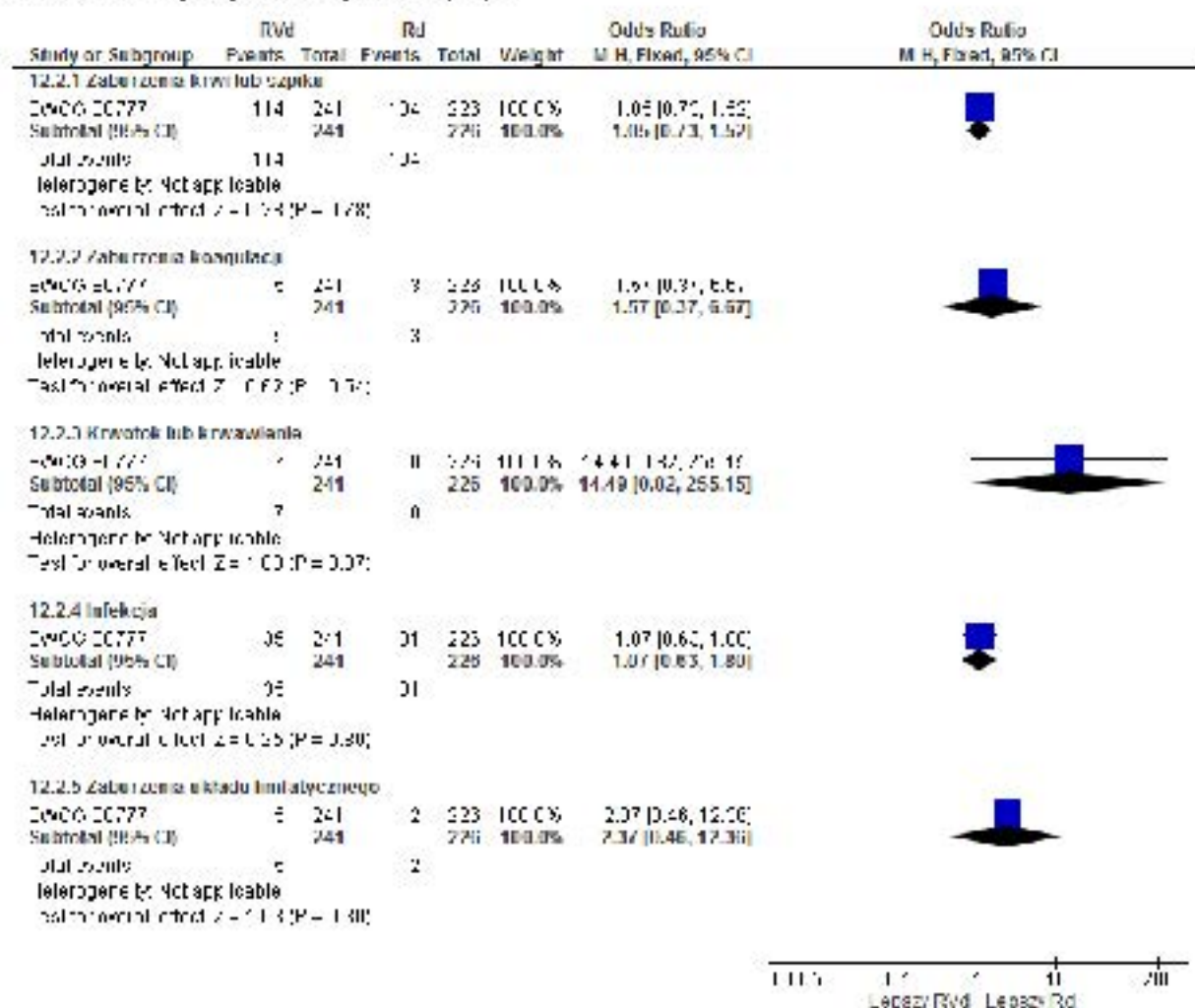
Ryc. 44. Analiza bezpieczeŃstwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepoŹądane niezaleŹnie od stopnia (OR).



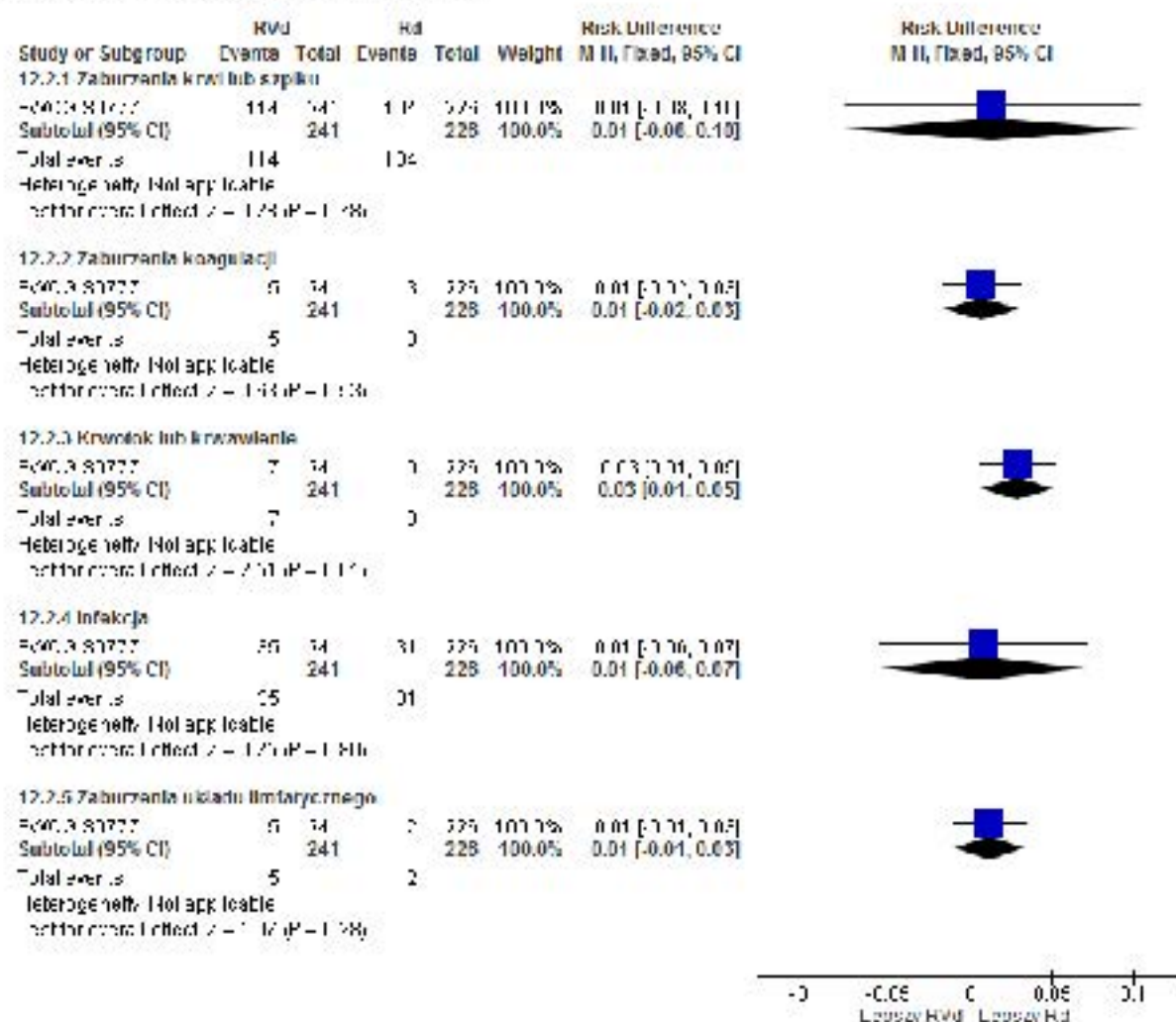
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).



Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (OR).



Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).



6.1.2.1 Przedłużona obserwacja

Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące, publikacja Durie 2020) potwierdziła otrzymane wyniki:

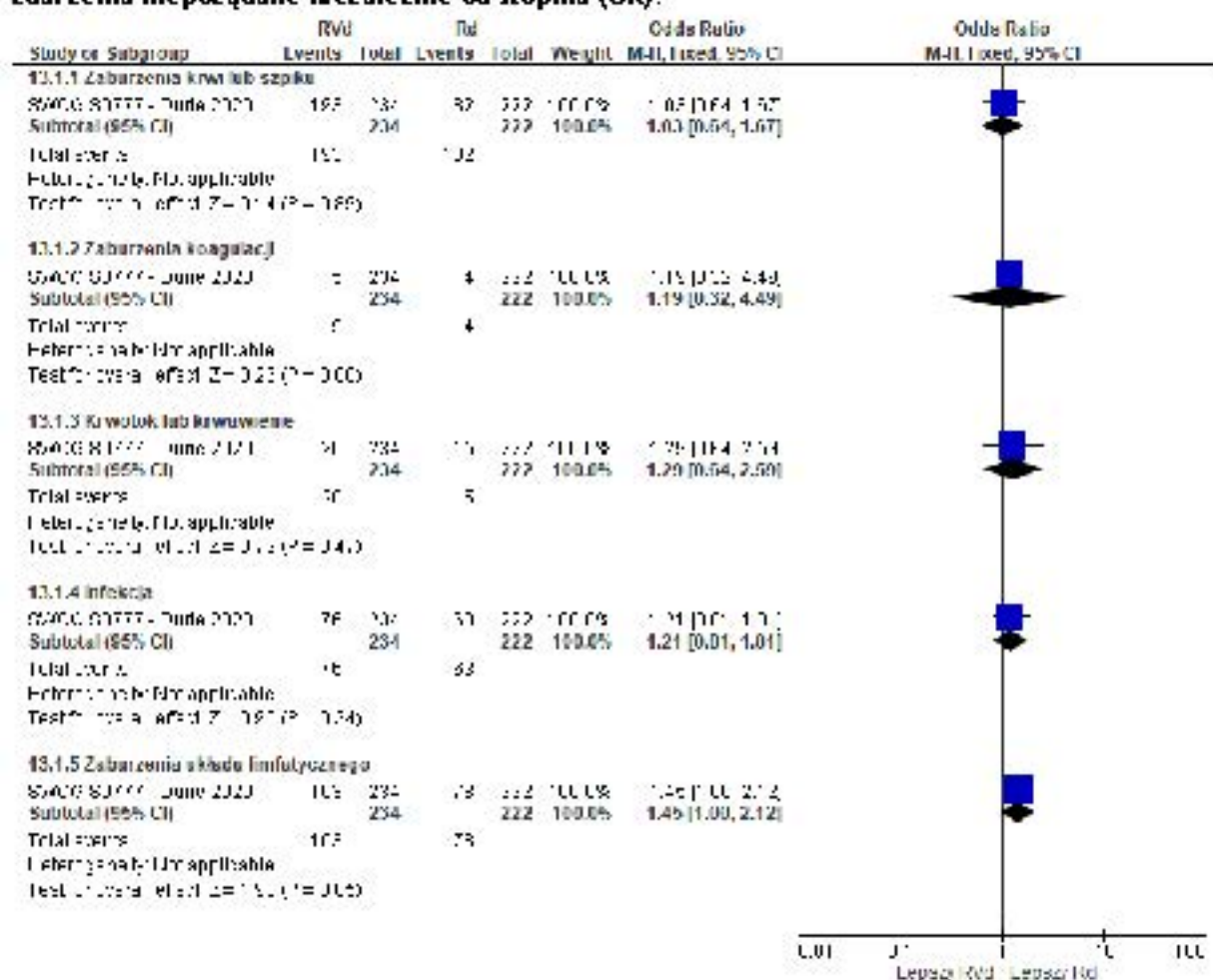
- porównywalną częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem niezależnie od stopnia w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd);
- spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) występował krwotok lub krwawienie stopnia ≥ 3 (OR=16,70 [95%CI: 0,96; 291,07], $p=ns$; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], $p=0,007$; NNH_{94 msc.} =29 [95%CI: 16; 105]).

Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020*): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.

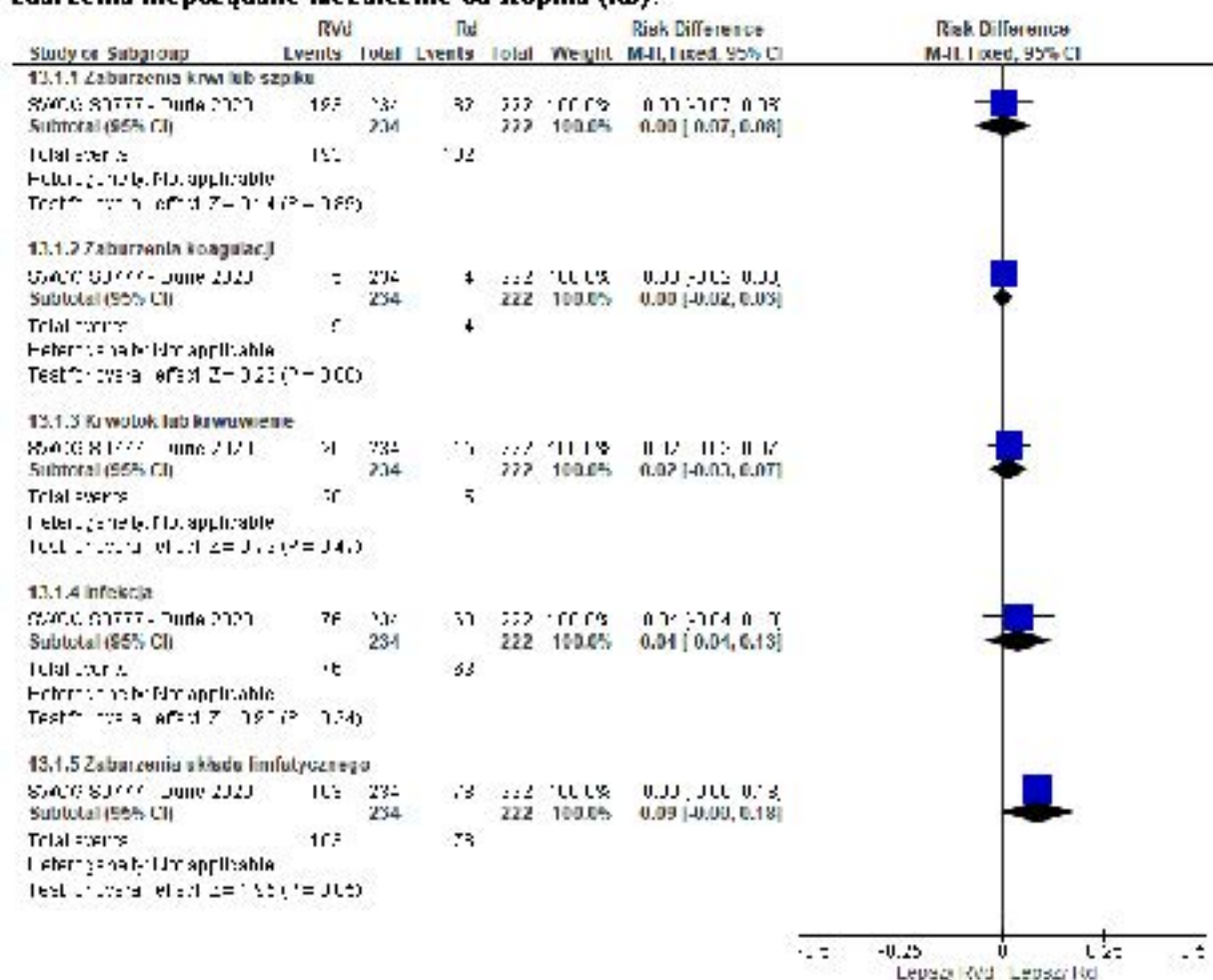
Punkt końcowy	Liczba badań	N.N _x	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia							
Zaburzenia krwi lub szpiku	1	234/222	1,03 [0,64; 1,67]	ns	0,005 [-0,07; 0,08]	ns	na
Zaburzenia koagulacji	1	234/222	1,19 [0,32; 4,49]	ns	0,003 [-0,02; 0,03]	ns	na
Krwotok lub krwawienie	1	234/222	1,29 [0,64; 2,59]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
Infekcja	1	234/222	1,21 [0,81; 1,81]	ns	0,04 [-0,04; 0,13]	ns	na
Zaburzenia układu limfatycznego	1	234/222	1,45 [1,00; 2,12]	ns	0,09 [-0,001; 0,18]	ns	na
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3							
Zaburzenia krwi lub szpiku	1	234/222	1,02 [0,71; 1,47]	ns	0,01 [-0,09; 0,10]	ns	na
Zaburzenia koagulacji	1	234/222	1,59 [0,38; 6,75]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
Krwotok lub krwawienie	1	234/222	16,70 [0,96; 291,07]	ns	0,03 [0,01; 0,06]	0,007	29 [16; 105]
Infekcja	1	234/222	1,35 [0,81; 2,23]	ns	0,004 [-0,03; 0,11]	ns	na
Zaburzenia układu limfatycznego	1	234/222	3,84 [0,43; 34,66]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

*mediana obserwacji 84 mies.

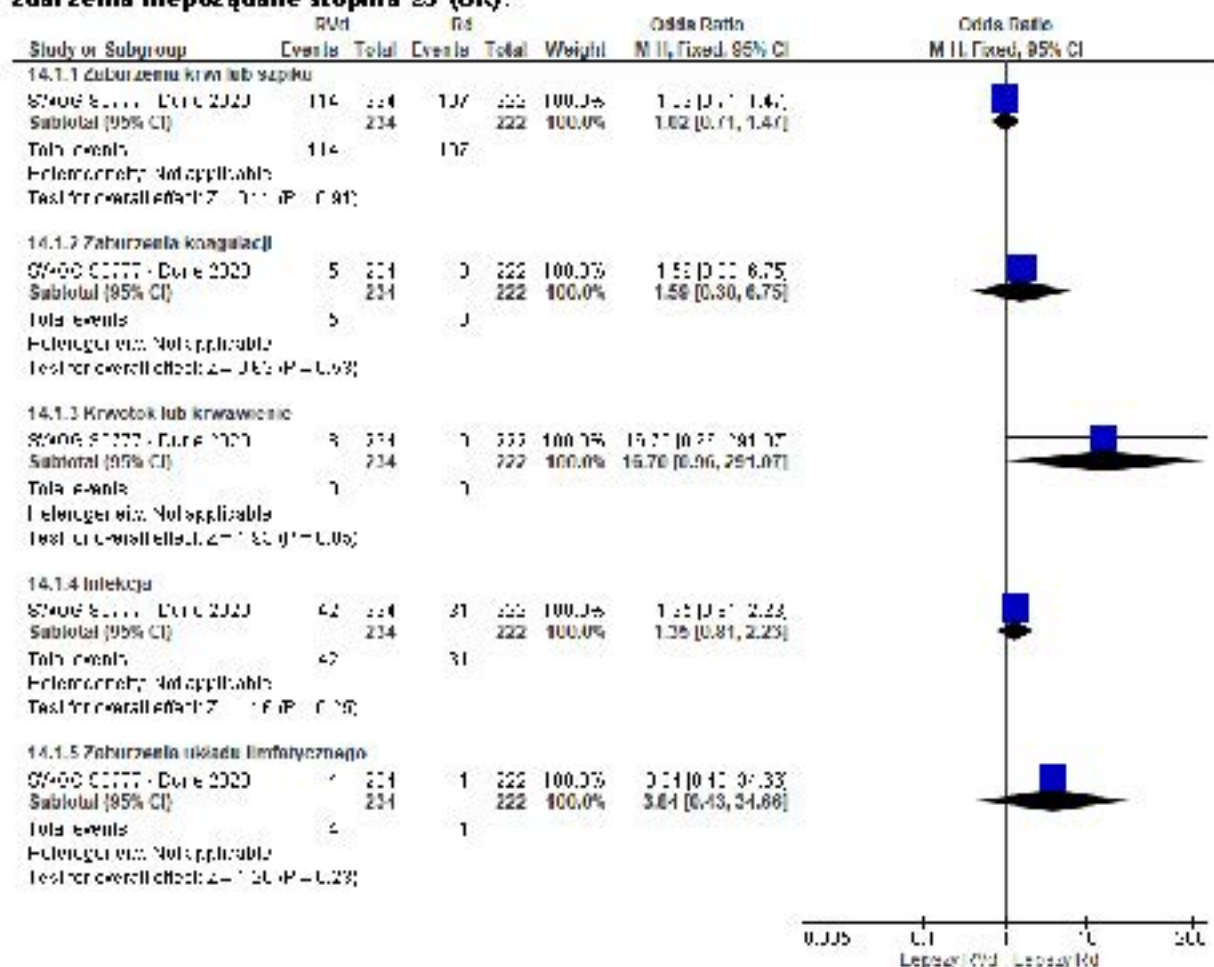
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): RvD vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).



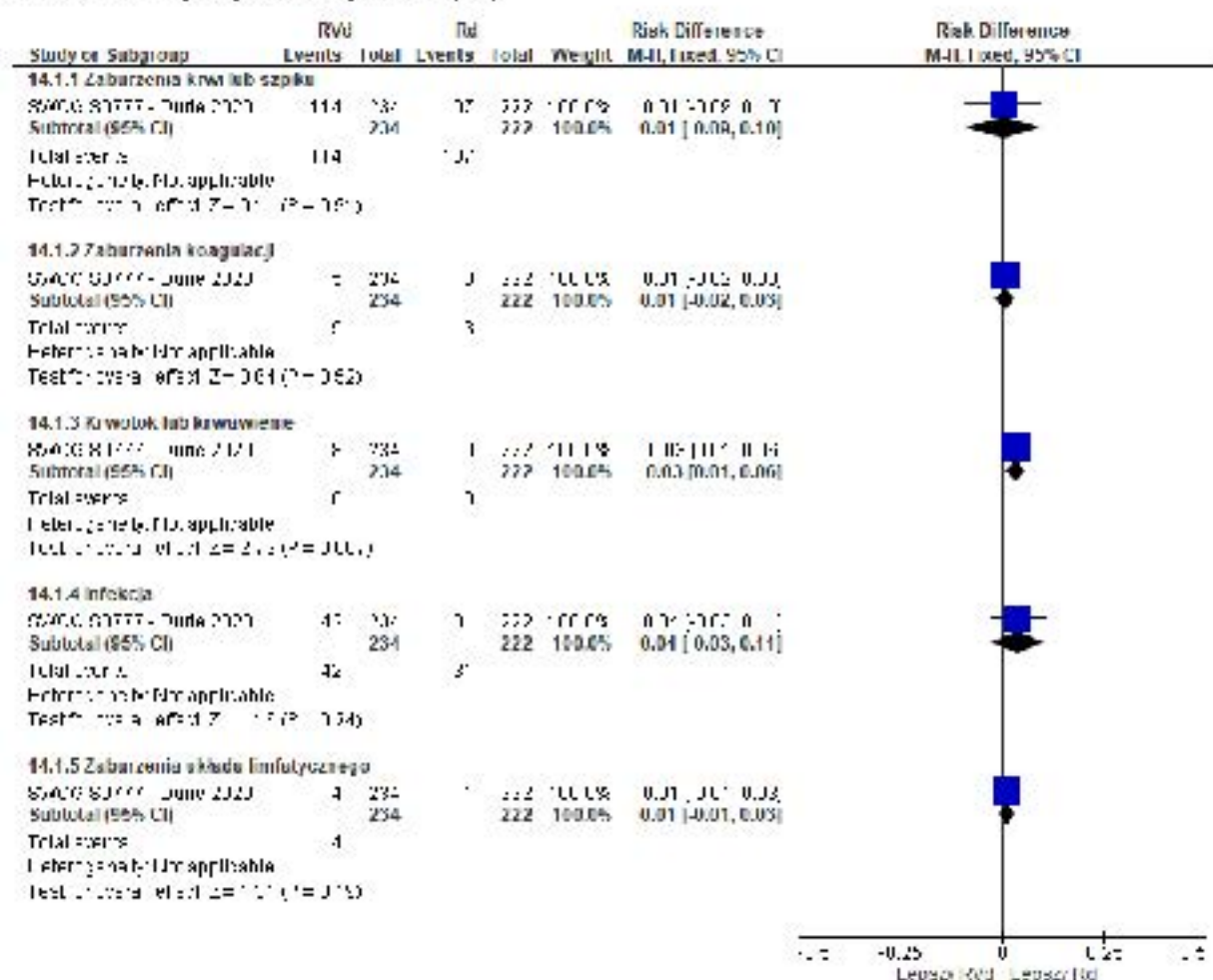
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).



Ryc. 50. Analiza bezpieczeŃstwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepoŹądane stopnia ≥ 3 (OR).



Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).



6.1.3 Neurologiczne zdarzenia niepożądane

W grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) częstości następujących zaburzeń neurologicznych o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem:

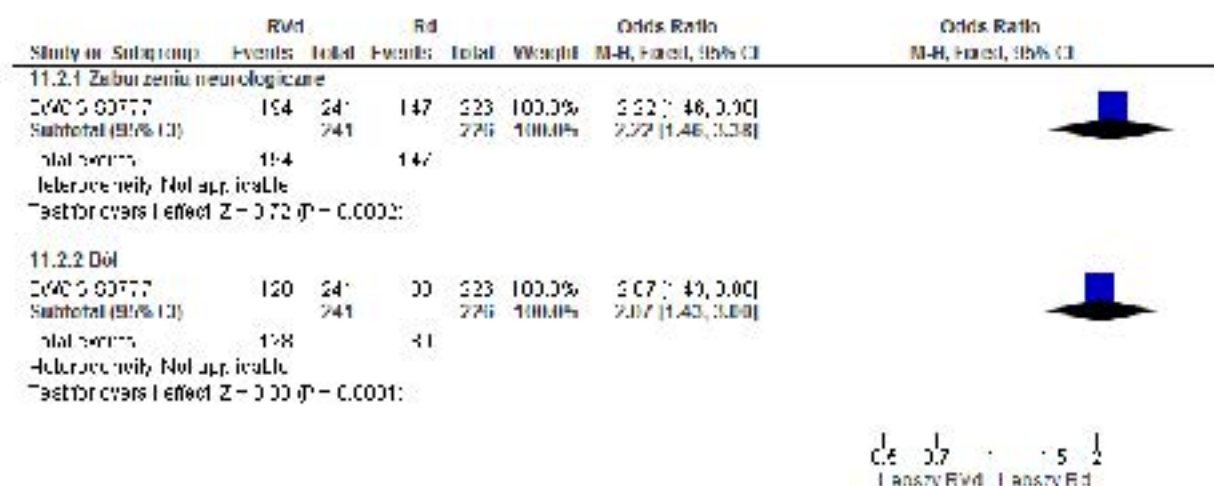
- zaburzenia neurologiczne niezależnie od stopnia: OR=2,22 [95%CI: 1,46; 3,38], $p=0,0002$; RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,23], $p=0,0001$; NNH_{95 m^{ies.}}=6 [95%CI: 4; 13];
- ból niezależnie od stopnia: OR=2,07 [95%CI: 1,43; 3,00], $p=0,0001$; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,27], $p<0,0001$; NNH_{95 m^{ies.}}=5 [95%CI: 3; 11];
- zaburzenia neurologiczne stopnia ≥ 3 : OR=4,00 [95%CI: 2,44; 6,55], $p<0,00001$; RD=0,22 [95%CI: 0,15; 0,29], $p<0,00001$; NNH_{95 m^{ies.}}=4 [95%CI: 3; 6];
- ból stopnia ≥ 3 : OR=3,30 [95%CI: 1,52; 7,13], $p=0,002$; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], $p=0,001$; NNH_{95 m^{ies.}}=12 [95%CI: 7; 31].

Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017*): RvD vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane.

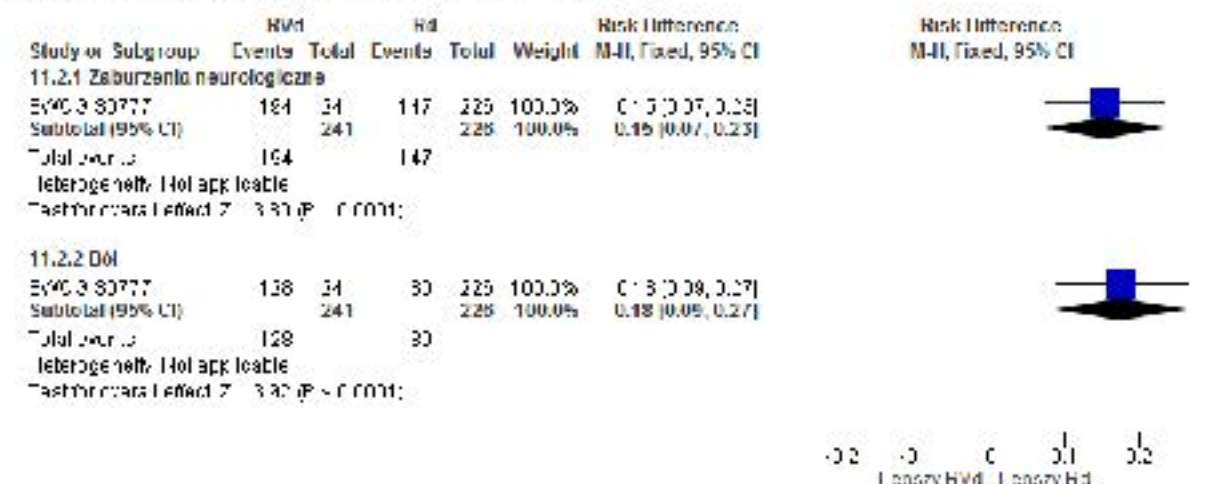
Punkt końcowy	Liczba badań	N.N _x	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia							
Zaburzenia neurologiczne	1	241/226	2,22 [1,46; 3,38]	0,0002	0,15 [0,07; 0,23]	0,0001	6 [4; 13]
Ból	1	241/226	2,07 [1,43; 3,00]	0,0001	0,18 [0,09; 0,27]	<0,0001	5 [3; 11]
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3							
Zaburzenia neurologiczne	1	241/226	4,00 [2,44; 6,55]	<0,0001	0,22 [0,15; 0,29]	<0,0001	4 [3; 6]
Ból	1	241/226	3,30 [1,52; 7,13]	0,002	0,08 [0,03; 0,13]	0,001	12 [7; 31]

*mediana obserwacji 55 mies.

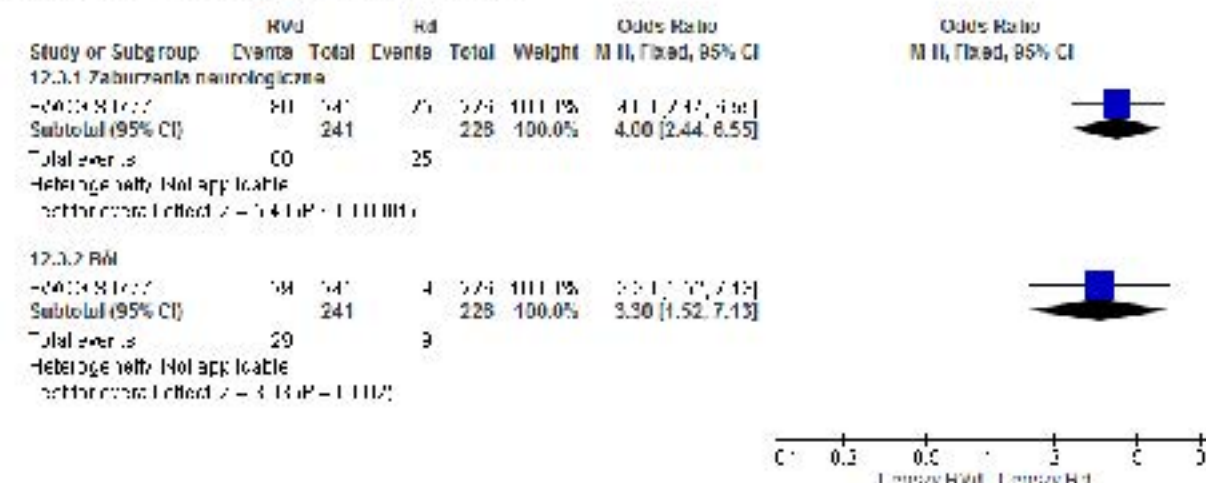
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): RvD vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).



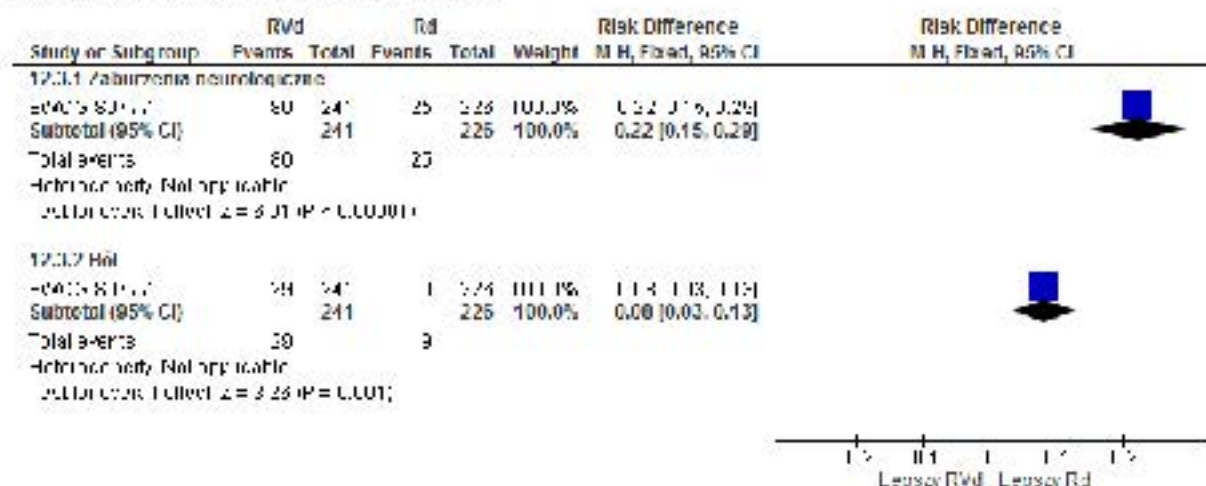
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): RvD vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).



Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): RvD vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (OR).



Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): RvD vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).



6.1.3.1 Przedłużona obserwacja

Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące, publikacja Durie 2020) potwierdziła wyniki otrzymane dla okresu obserwacji 55 miesięcy (publikacja Durie 2017).

W grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RvD) obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) częstości następujących zaburzeń neurologicznych o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem:

- zaburzenia neurologiczne niezależnie od stopnia: OR=2,40 [95%CI: 1,55; 3,72], $p < 0,0001$; RD=0,16 [95%CI: 0,08; 0,24], $p < 0,0001$; NNH_{94 m^{ca}} =6 [95%CI: 4; 11];
- ból niezależnie od stopnia: OR=1,95 [95%CI: 1,34; 2,84], $p = 0,0005$; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,25], $p = 0,0003$; NNH_{94 m^{ca}} =6 [95%CI: 3; 13];
- zaburzenia neurologiczne stopnia ≥ 3 : OR=4,17 [95%CI: 2,54; 6,85], $p < 0,00001$; RD=0,23 [95%CI: 0,16; 0,31], $p < 0,00001$; NNH_{94 m^{ca}} =4 [95%CI: 3; 6];

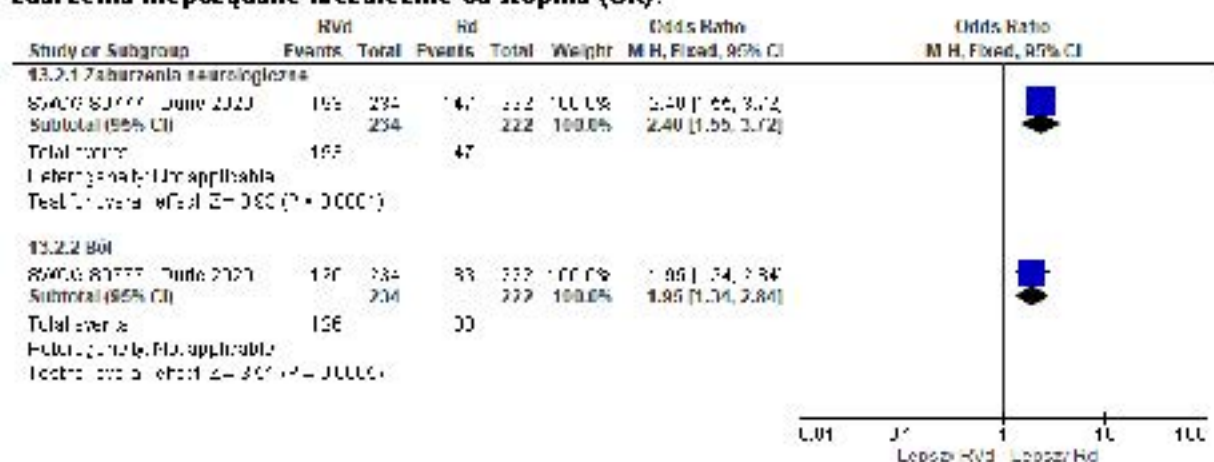
- ból stopnia ≥ 3 : OR=2,88 [95%CI: 1,37; 6,08], p=0,005; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,003; NNH_{lat. med.}=13 [95%CI: 8; 41].

Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020*): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane.

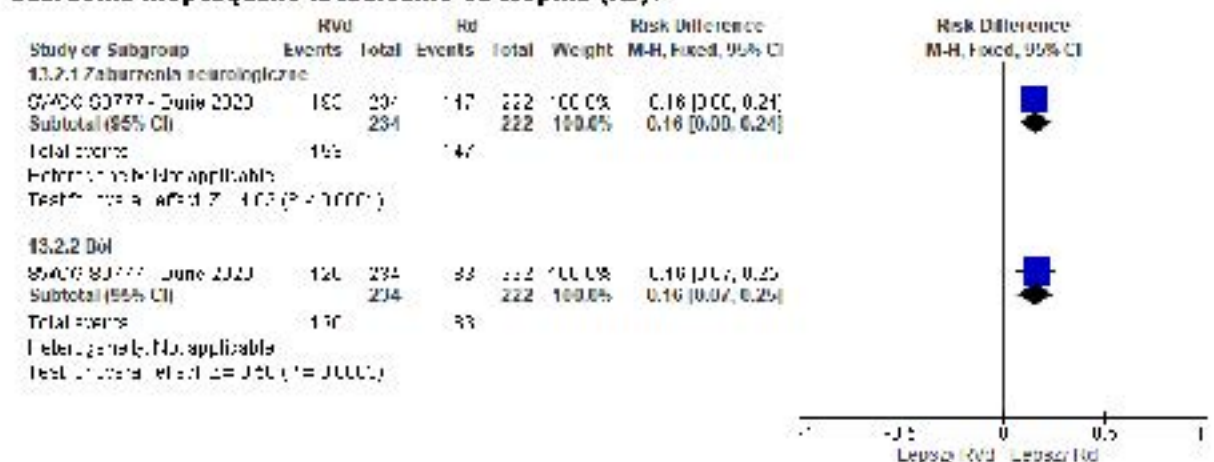
Punkt końcowy	Liczba badań	N.N _x	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia							
Zaburzenia neurologiczne	1	234/222	2,40 [1,55; 3,72]	<0,0001	0,16 [0,08; 0,24]	<0,0001	6 [4; 11]
Ból	1	234/222	1,95 [1,34; 2,84]	0,0005	0,16 [0,07; 0,25]	0,0003	6 [3; 13]
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3							
Zaburzenia neurologiczne	1	234/222	4,17 [2,54; 6,85]	<0,0000	0,23 [0,16; 0,31]	<0,0000	4 [3; 6]
Ból	1	234/222	2,88 [1,37; 6,08]	0,005	0,07 [0,02; 0,12]	0,003	13 [8; 40]

*mediana obserwacji 84 mies.

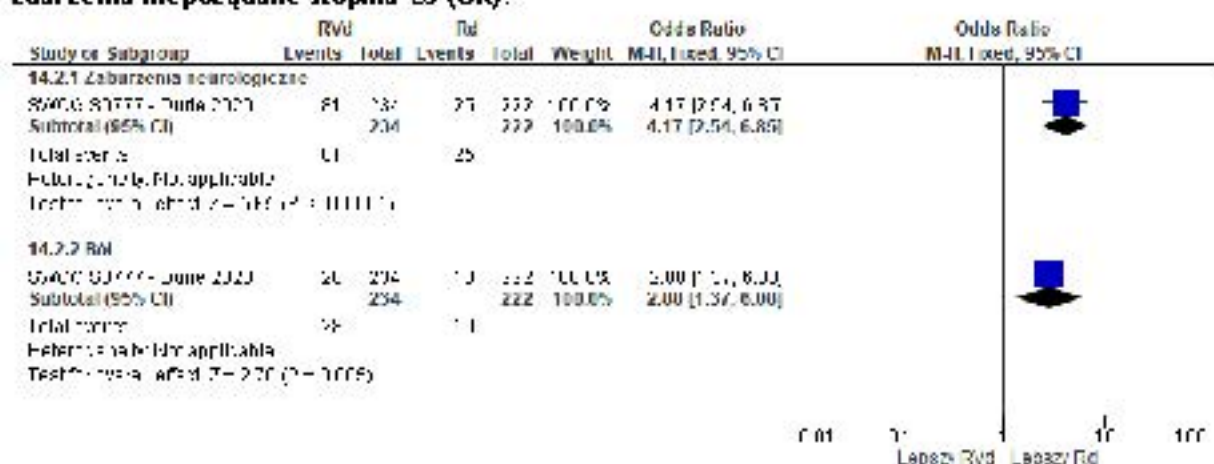
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).



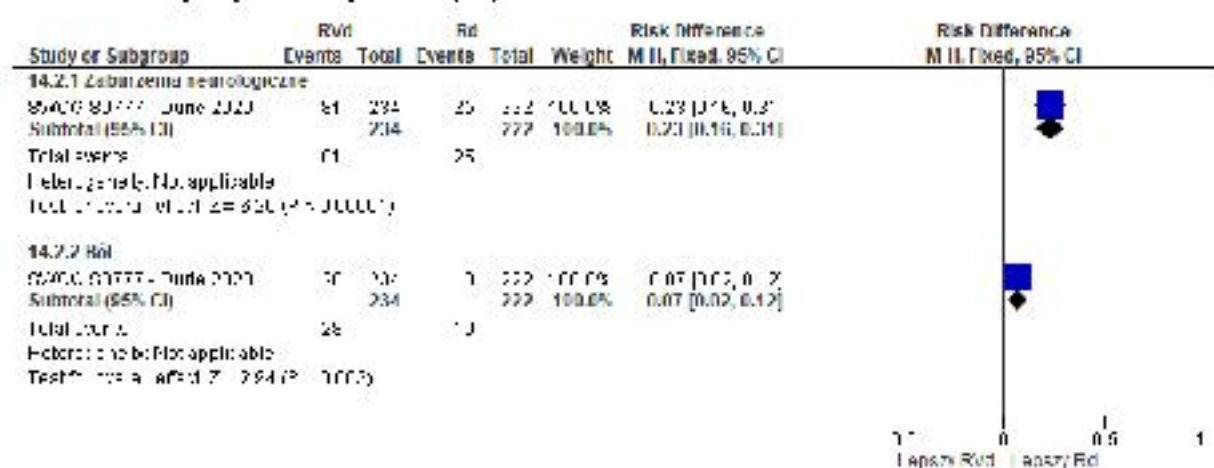
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).



Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (OR).



Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).



6.1.4 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) obserwowano następujące zdarzenia:

- zaburzenia serca niezależnie od stopnia: OR=1,63 [95%CI: 1,002; 2,64], p=0,049; RD=0,07 [95%CI: 0,001; 0,14], p=0,049; NNH_{55 msc.}=14 [95%CI: 7; 449];
- zaburzenia układu pokarmowego niezależnie od stopnia: OR=1,87 [95%CI: 1,19; 2,94], p=0,007; RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,006; NNH_{55 msc.}=9 [95%CI: 5; 33];
- zaburzenia układu pokarmowego stopnia ≥ 3 : OR=3,47 [95%CI: 1,94; 6,19], p<0,0001; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,21], p<0,00001; NNH_{55 msc.}=6 [95%CI: 4; 12];
- zaburzenia górnych dróg oddechowych stopnia ≥ 3 : OR=2,30 [95%CI: 1,03; 5,14], p=0,04; RD=0,05 [95%CI: 0,004; 0,09], p=0,03; NNH_{55 msc.}=21 [95%CI: 10; 284].

Tab. 87. Analiza bezpieczenstwa w badaniu SWDG S0777 (Durie 2017*): RVd vs Rd. Pozostate zdarzenia niepožadane.

Punkt końcowy	Liczba badań	N.N.	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepožadane niezależnie od stopnia							
Arystmia serca	1	241/226	0,93 [0,41; 2,13]	ns	-0,00 [-0,04; 0,04]	ns	na
Zaburzenia serca	1	241/226	1,63 [1,002; 2,64]	0,049	0,07 [0,001; 0,14]	0,049	14 [7; 449]
Objawy ustrojowe	1	241/226	1,17 [0,75; 1,85]	ns	0,03 [-0,05; 0,10]	ns	na
Zaburzenia dermatologiczne lub skóme	1	241/226	1,03 [0,71; 1,50]	ns	0,01 [-0,08; 0,10]	ns	na
Zaburzenia endokrynologiczne	1	241/226	0,83 [0,42; 1,63]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns	na
Zaburzenia układu pokarmowego	1	241/226	1,87 [1,19; 2,94]	0,007	0,10 [0,03; 0,18]	0,006	9 [5; 33]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1	241/226	0,94 [0,13; 6,71]	ns	-0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zaburzenia metabolizmu lub nieprawidlowe wyniki badań	1	241/226	0,80 [0,53; 1,21]	ns	-0,04 [-0,12; 0,04]	ns	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	1	241/226	1,13 [0,75; 1,69]	ns	0,02 [-0,06; 0,11]	ns	na
Zaburzenia płuc lub górnych dróg oddechowych	1	241/226	1,22 [0,83; 1,78]	ns	0,05 [-0,04; 0,13]	ns	na
Zaburzenia oka lub wzroku	1	241/226	1,55 [0,99; 2,45]	0,06	0,07 [-0,001; 0,15]	0,053	na
Zaburzenia nerek lub układu moczowo-płciowego	1	241/226	1,08 [0,51; 2,26]	ns	0,004 [-0,04; 0,05]	ns	na
Nowotwórczość	1	241/226	0,46 [0,08; 2,56]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

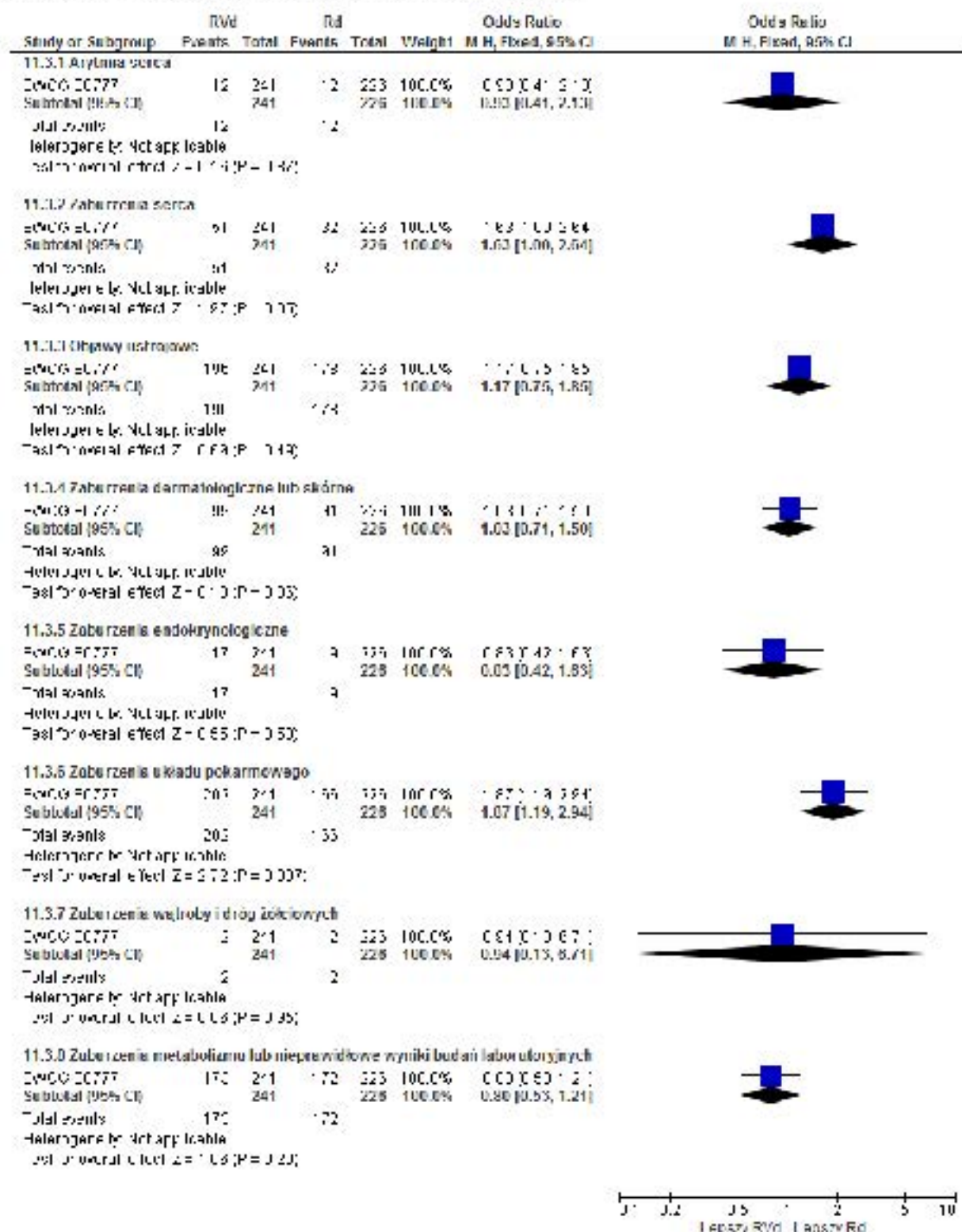
Punkt końcowy	Liczba badań	N.N.	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia funkcji seksualnych lub reprodukcyjnych	1	241/226	0,94 [0,19; 4,69]	ns	-0,001 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zaburzenia naczyniowe	1	241/226	1,19 [0,68; 2,08]	ns	0,02 [-0,04; 0,08]	ns	na
Zgon	1	241/226	4,73 [0,23; 99,03]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3							
Arytmia serca	1	241/226	0,70 [0,15; 3,16]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zaburzenia serca	1	241/226	2,20 [0,94; 5,16]	ns	0,04 [-0,002; 0,08]	ns	na
Objawy ustrojowe	1	241/226	1,32 [0,82; 2,14]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns	na
Zaburzenia dermatologiczne lub skórne	1	241/226	0,72 [0,26; 1,97]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Zaburzenia endokrynologiczne	1	241/226	-	-	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia układu pokarmowego	1	241/226	3,47 [1,94; 6,19]	<0,0001	0,14 [0,08; 0,21]	<0,0001	6 [4; 12]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1	241/226	0,94 [0,13; 6,71]	ns	-0,001 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zaburzenia metaboliczne lub nieprawidłowe wyniki badań	1	241/226	0,92 [0,61; 1,38]	ns	-0,02 [-0,10; 0,06]	ns	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	1	241/226	1,60 [0,80; 3,19]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	na
Zaburzenia płuc lub górnych dróg oddechowych	1	241/226	2,30 [1,03; 5,14]	0,04	0,05 [0,004; 0,09]	0,03	21 [10; 284]

Lera lidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazolem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym pierwotnym szpikiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza kliniczna

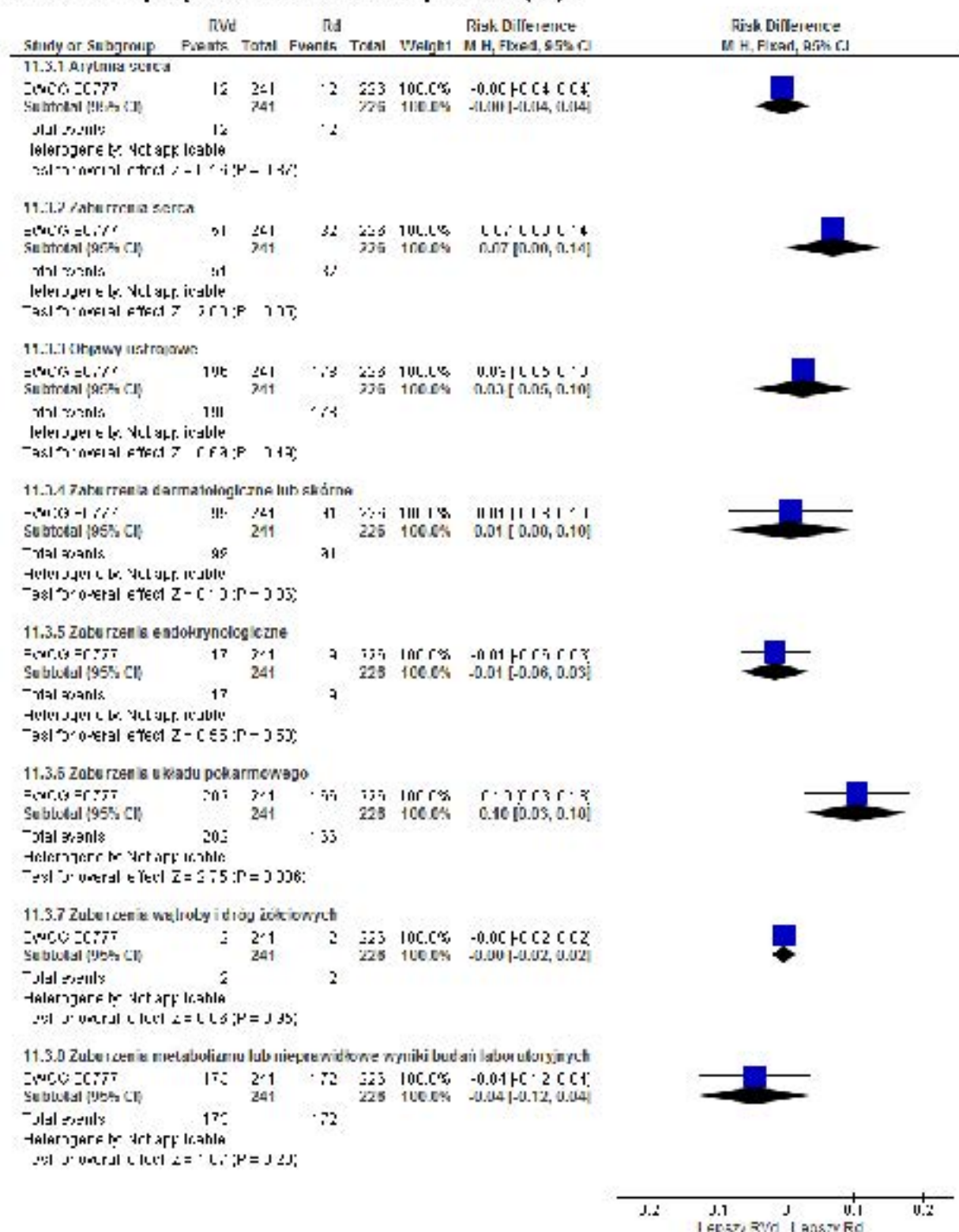
Punkt końcowy	Liczba badań	N.N.	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia oka lub wzroku	1	241/ 226	0,46 [0,17; 1,23]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Zaburzenia nerek lub układu moczowo-płciowego	1	241/ 226	0,51 [0,17; 1,55]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
Nowotwórczość wtórna	1	241/ 226	0,46 [0,08; 2,56]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Zaburzenia funkcji seksualnych lub reprodukcyjnych	1	241/ 226	0,31 [0,01; 7,68]	ns	-0,00 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zaburzenia naczyniowe	1	241/ 226	0,98 [0,52; 1,84]	ns	-0,002 [-0,05; 0,05]	ns	na
Zgon	1	241/ 226	4,73 [0,23; 99,03]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na

*mediana obserwacji 5,5 mies.

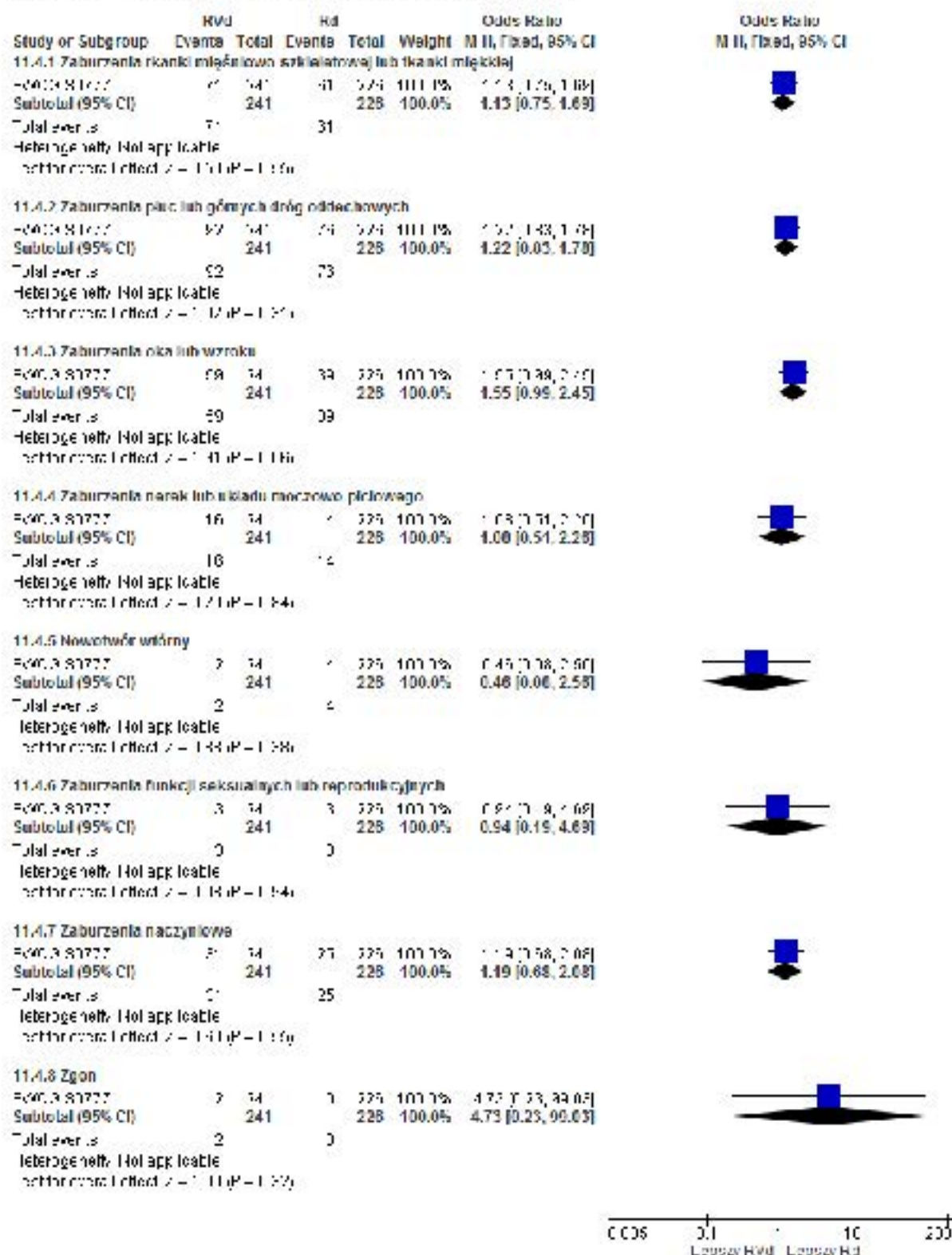
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): RvD vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 1 (OR).



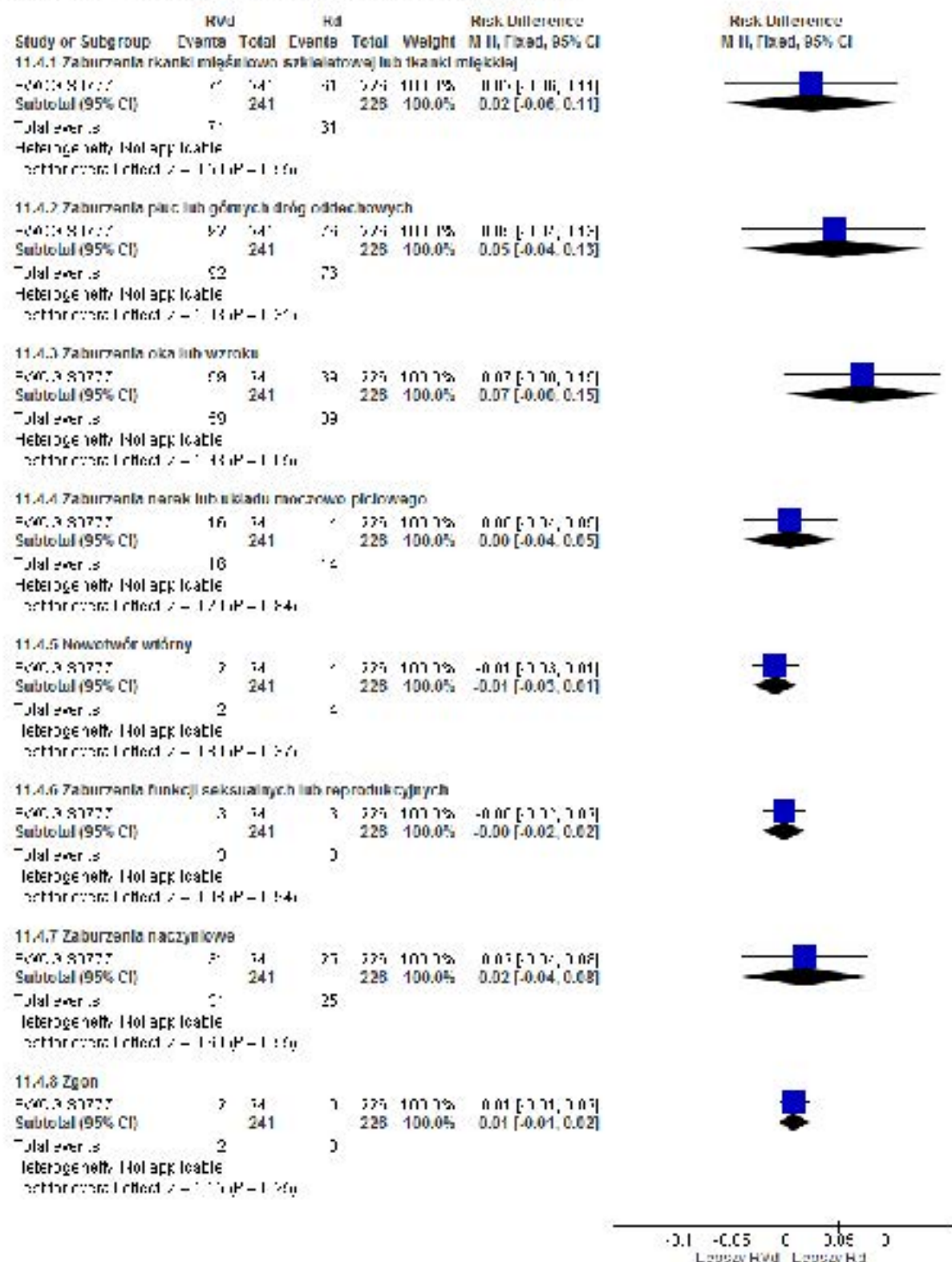
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): RvD vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 1 (RD).



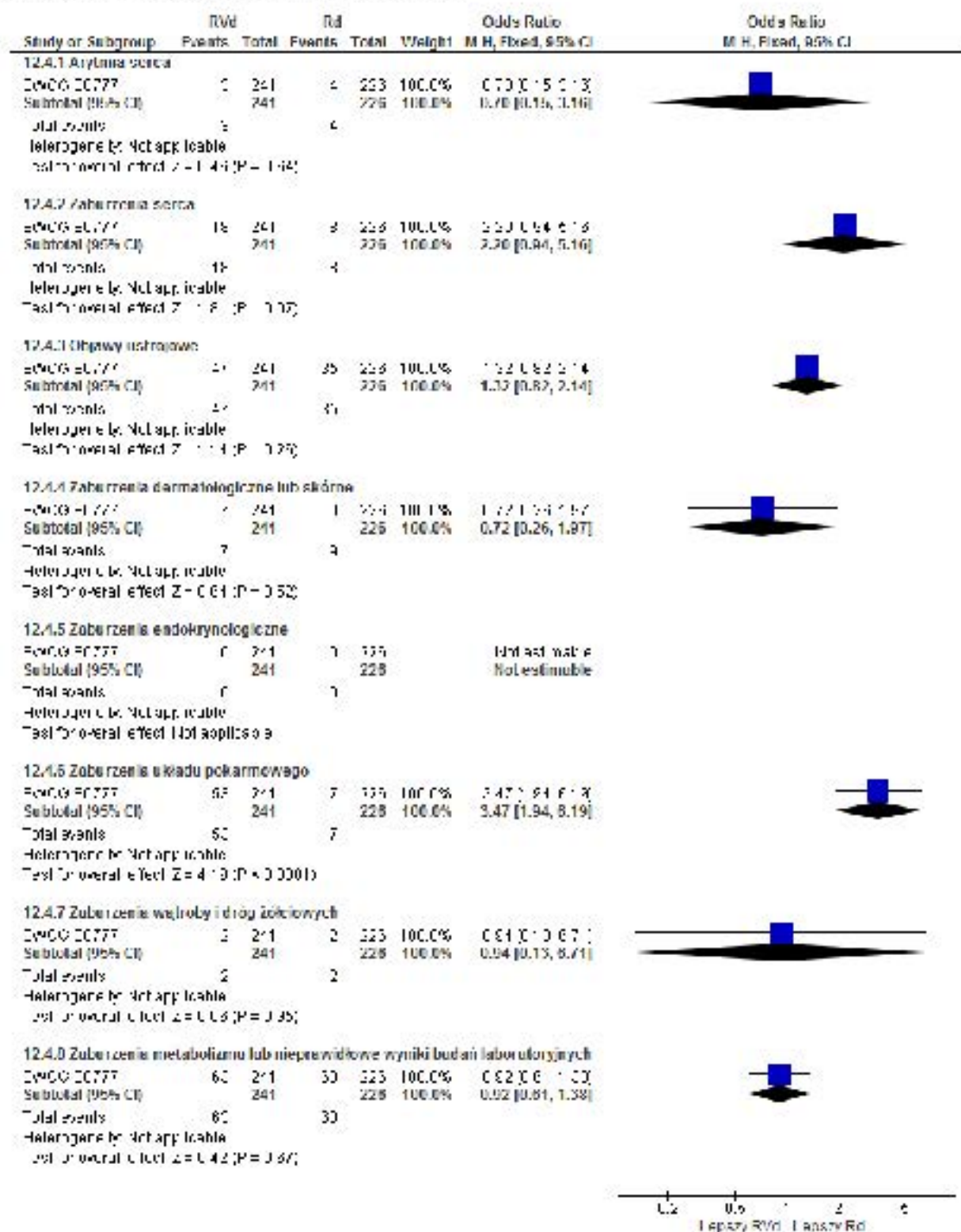
Ryc. 62. Analiza bezpieczeñstwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): RvD vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 2 (OR).



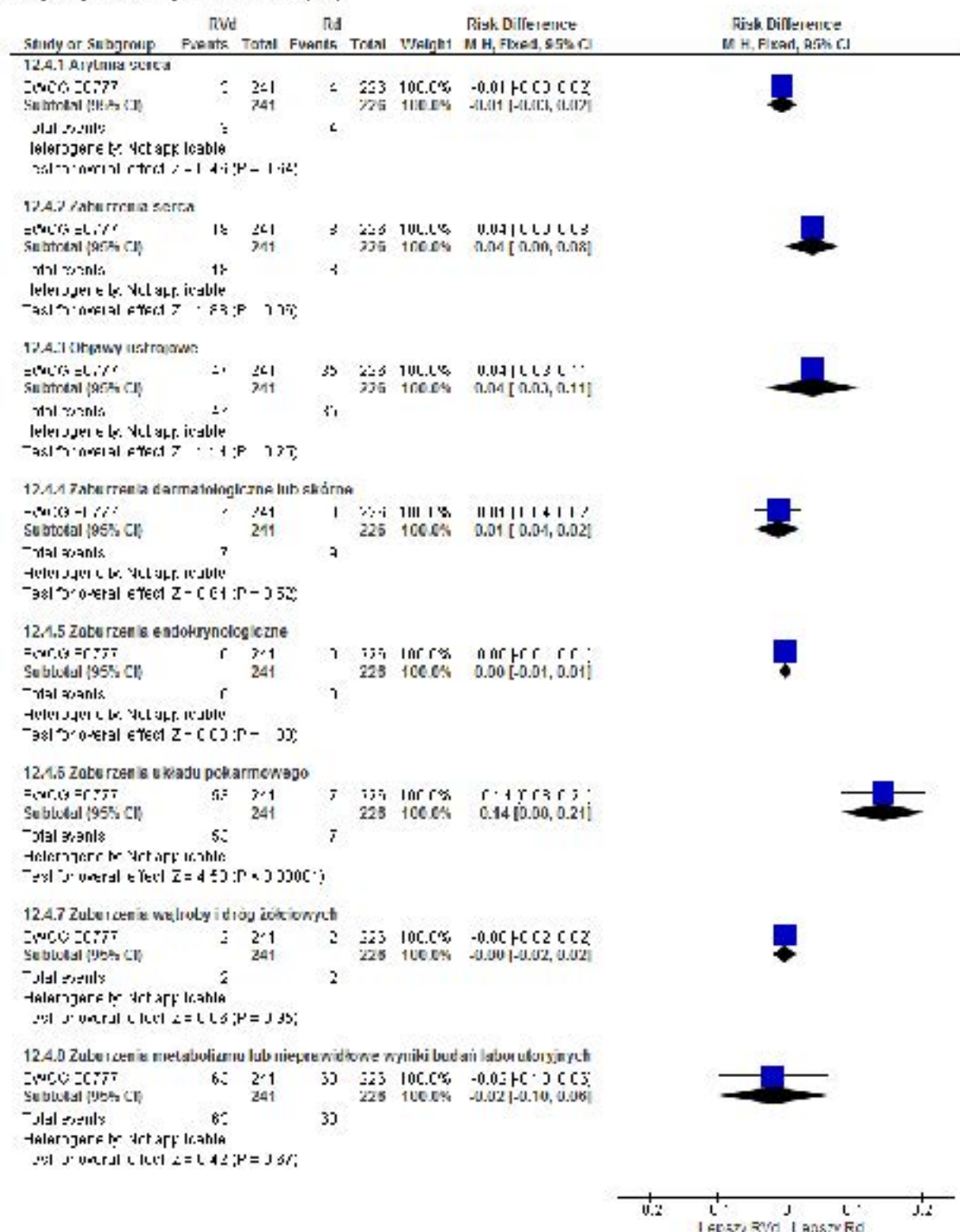
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): RvD vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 2 (RD).



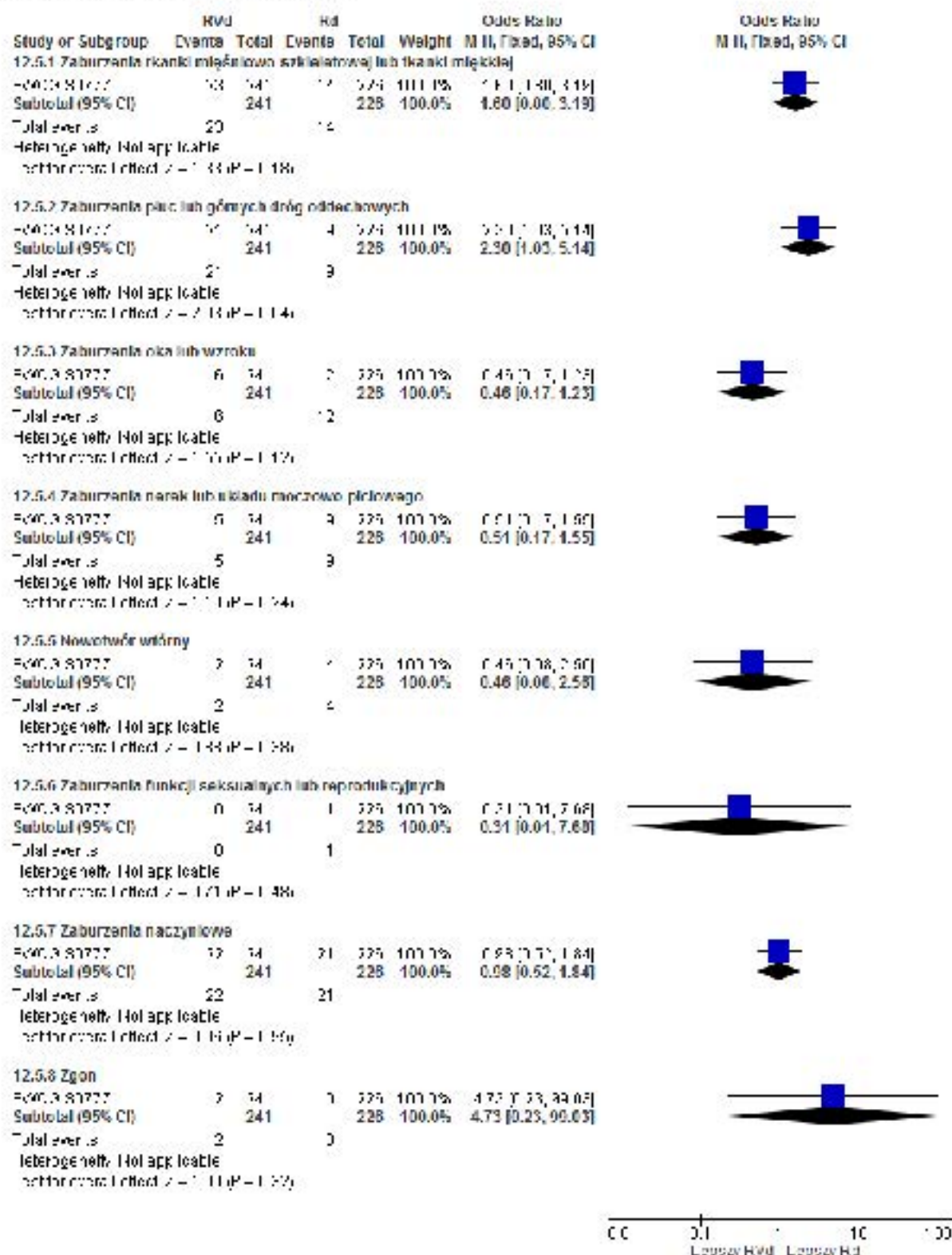
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): RvD vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 1 (OR).



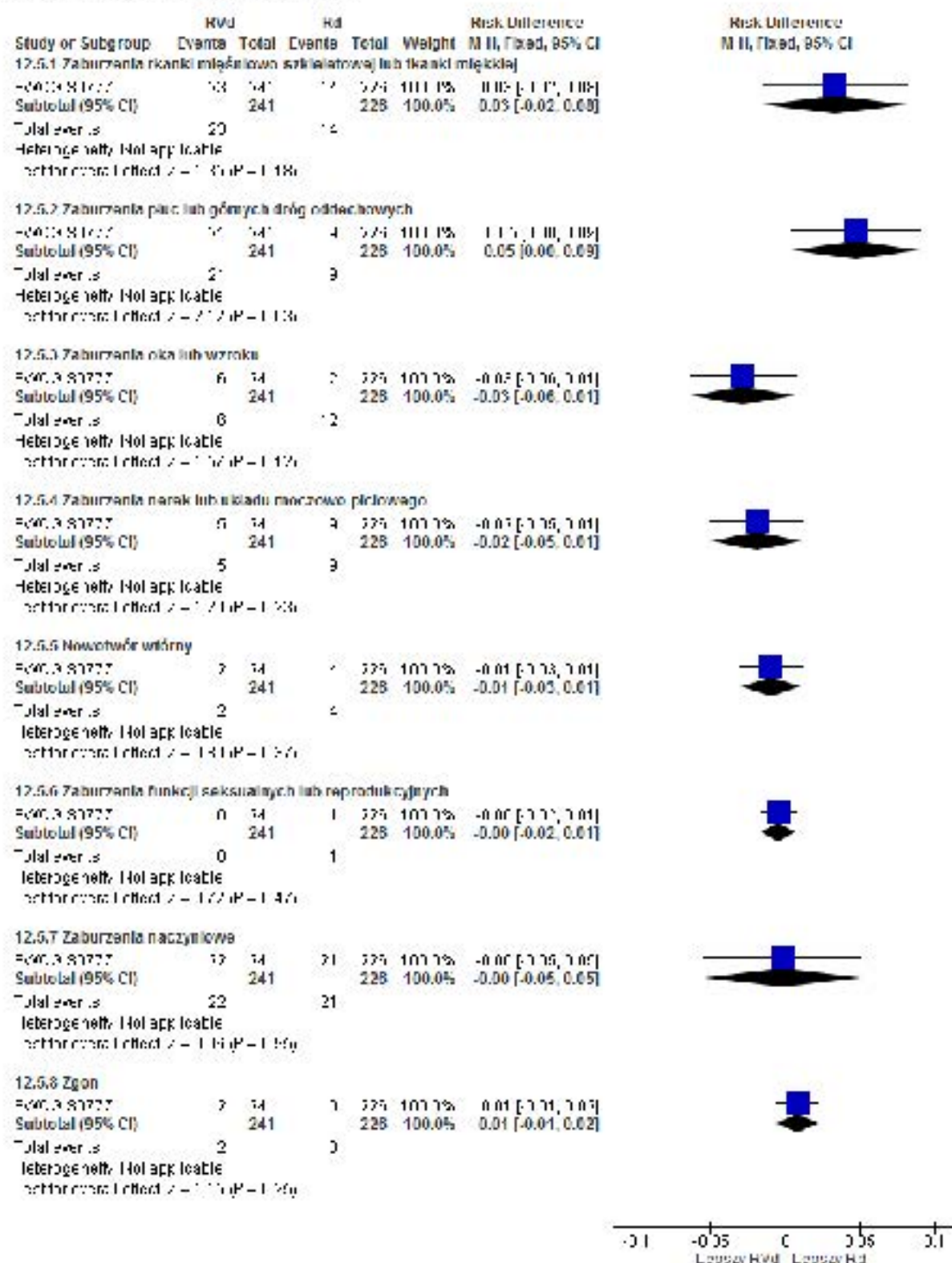
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777: RvD vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 1 (RD).



Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777: Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 2 (OR).



Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777: RvD vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 2 (RD).



6.1.4.1 Przedłużona obserwacja

Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem

i deksametazonem (schemat Rvd) istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) obserwowano następujące zdarzenia:

- zaburzenia serca niezależnie od stopnia: OR=1,87 [95%CI: 1,15; 3,06], p=0,01; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], p=0,01; NNH_{84mies.}=10 [95%CI: 6; 46];
- zaburzenia układu pokarmowego niezależnie od stopnia: OR=1,75 [95%CI: 1,10; 2,79], p=0,02; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], p=0,02; NNH_{84mies.}=11 [95%CI: 6; 62];
- zaburzenia oka lub wzroku niezależnie od stopnia: OR=1,64 [95%CI: 1,05; 2,57], p=0,03; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,16], p=0,03; NNH_{84mies.}=11 [95%CI: 6; 112];
- zaburzenia serca stopnia ≥ 3 : OR=2,64 [95%CI: 1,14; 6,09], p<0,0001; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p<0,0001; NNH_{84mies.}=18 [95%CI: 10; 103];
- zaburzenia układu pokarmowego stopnia ≥ 3 : OR=3,21 [95%CI: 1,83; 5,61], p<0,0001; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,21], p<0,0001; NNH_{84mies.}=6 [95%CI: 4; 12].

Otrzymane wyniki dla fazy przedłużonej (mediana okresu obserwacji 84 miesiące, publikacja Durie 2020) potwierdzają wyniki otrzymane dla okresu obserwacji 55 miesięcy (publikacja Durie 2017) w zakresie większości pozostałych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem zaburzeń oka lub wzroku niezależnie od stopnia, zaburzeń serca stopnia ≥ 3 (dla okresu obserwacji 55 miesięcy różnica w częstościach była nieistotna statystycznie) oraz zaburzenia górnych dróg oddechowych stopnia ≥ 3 (dla okresu obserwacji 55 miesięcy obserwowano istotnie statystycznie większą częstość tych zdarzeń w grupie Rvd).

Tab. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020*): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Liczba badań	N.N _x	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia							
Arytmia serca	1	234/222	1,18 [0,55; 2,51]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Zaburzenia serca	1	234/222	1,87 [1,15; 3,06]	0,01	0,09 [0,02; 0,16]	0,01	10 [6; 46]
Objawy ustrojowe	1	234/222	1,31 [0,81; 2,10]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns	na
Zaburzenia dermatologiczne lub skórne	1	234/222	1,04 [0,71; 1,50]	ns	0,01 [-0,08; 0,10]	ns	na
Zaburzenia endokrynologiczne	1	234/222	0,94 [0,49; 1,83]	ns	-0,004 [-0,06; 0,06]	ns	na
Zaburzenia układu pokarmowego	1	234/222	1,75 [1,10; 2,79]	0,02	0,09 [0,02; 0,16]	0,02	11 [6; 62]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1	234/222	0,19 [0,01; 3,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zaburzenia metabolizmu lub nieprawidł	1	234/222	0,70 [0,45; 1,09]	ns	-0,06 [-0,14; 0,01]	ns	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N ₁	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
we wyniki badań							
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	1	234/222	0,99 [0,66; 1,47]	ns	-0,003 [-0,09; 0,08]	ns	na
Zaburzenia płuc lub górnych dróg oddechowych	1	234/222	1,19 [0,82; 1,75]	ns	0,04 [-0,05; 0,13]	ns	na
Zaburzenia oka lub wzroku	1	234/222	1,64 [1,05; 2,57]	0,03	0,08 [0,01; 0,16]	0,03	11 [6; 112]
Zaburzenia nerki lub układu moczowego	1	234/222	1,22 [0,60; 2,46]	ns	0,01 [-0,03; 0,06]	ns	na
Nowotwórczość	1	234/222	1,11 [0,37; 3,36]	ns	0,003 [-0,03; 0,03]	ns	na
Zaburzenia funkcji seksualnych lub reprodukcyjnych	1	234/222	1,27 [0,28; 5,74]	ns	0,004 [-0,02; 0,03]	ns	na
Zaburzenia naczyniowe	1	234/222	1,18 [0,69; 2,02]	ns	0,02 [-0,04; 0,08]	ns	na
Alergia/zaburzenia układu immunologicznego		234/222	0,89 [0,44; 1,80]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
Zaburzenia słuchu lub ucha		234/222	0,48 [0,21; 1,11]	ns	-0,04 [-0,08; 0,005]	ns	na
Zespół choroobowy		234/222	3,39 [0,70; 16,51]	ns	0,02 [-0,004; 0,05]	ns	na
Zgon	1	234/222	1,91 [0,17; 21,16]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3							
Arytmia serca	1	234/222	0,71 [0,16; 3,20]	na	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zaburzenia serca	1	234/222	2,64 [1,14; 6,09]	0,02	0,05 [0,01; 0,10]	0,02	18 [10; 103]
Objawy ustrojowe	1	234/222	1,35 [0,85; 2,15]	ns	0,05 [-0,03; 0,12]	ns	na

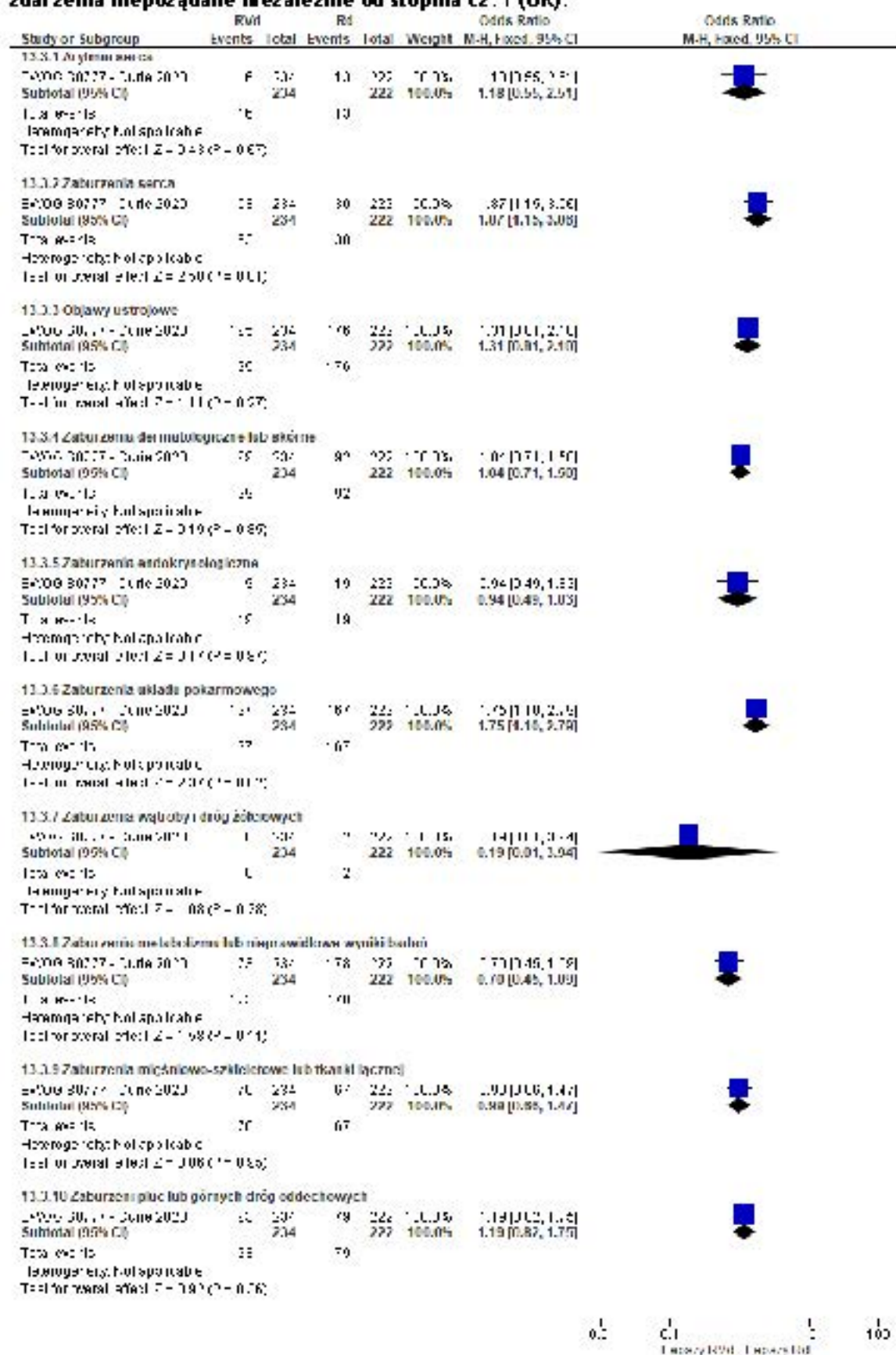
Punkt końcowy	Liczba badań	N.N.	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia dermatologiczne lub skórne	1	234/222	0,84 [0,32; 2,21]	ns	-0,01 [-0,04; 0,03]	ns	na
Zaburzenia endokrynologiczne	1	234/222	-	-	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia układu pokarmowego	1	234/222	3,21 [1,83; 5,61]	<0,0001	0,15 [0,08; 0,21]	<0,0001	6 [4; 12]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1	234/222	0,19 [0,01; 3,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zaburzenia metaboliczne lub nieprawidłowe wyniki badań	1	234/222	0,95 [0,63; 1,43]	ns	-0,01 [-0,09; 0,07]	ns	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	1	234/222	1,38 [0,72; 2,64]	ns	0,03 [-0,03; 0,08]	ns	na
Zaburzenia płuc lub górnych dróg oddechowych	1	234/222	1,98 [0,91; 4,33]	ns	0,04 [-0,005; 0,09]	ns	na
Zaburzenia oka lub wzroku	1	234/222	0,50 [0,18; 1,39]	ns	-0,02 [-0,06; 0,01]	ns	na
Zaburzenia nerwów lub układu moczowo-płciowego	1	234/222	0,56 [0,20; 1,56]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
Nowotwory	1	234/222	1,11 [0,37; 3,36]	ns	0,003 [-0,03; 0,03]	ns	na
Zaburzenia funkcji seksualnych lub reprodukcyjnych	1	234/222	0,31 [0,01; 7,77]	ns	-0,005 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zaburzenia naczyniowe	1	234/222	1,09 [0,59; 2,03]	ns	0,01 [-0,05; 0,06]	ns	na

Lera lidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazolem w leczeniu dorosłych chorych z niedokrwistością szpikową plazmocytozy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza kliniczna

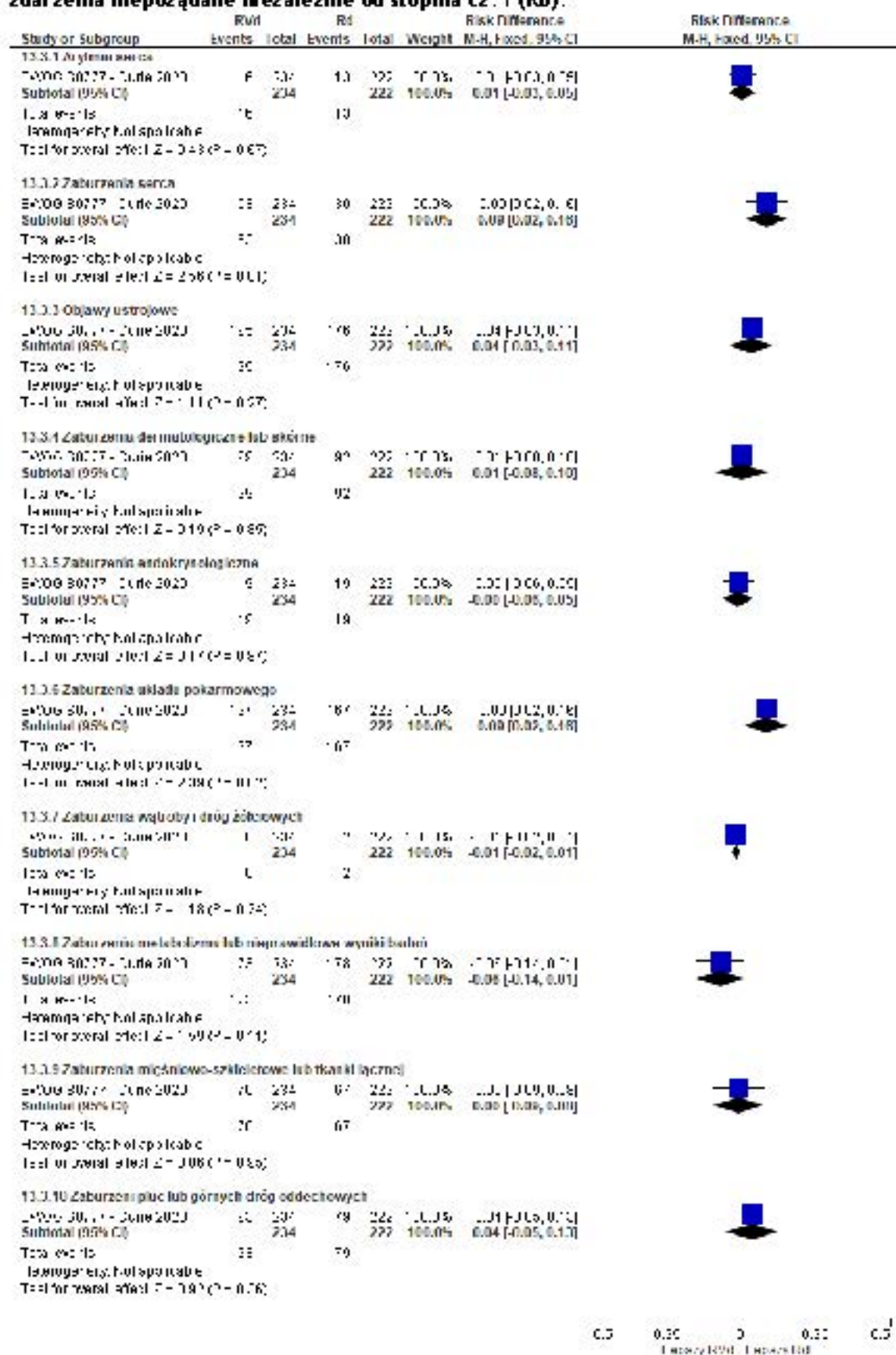
Punkt końcowy	Liczba badań	N.N.	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Alergia/zaburzenia układu immunologicznego		234/222	4,78 [0,23 ; 100,22]	ns	0,01 [-0,01 ; 0,02]	ns	na
Zaburzenia słuchu lub ucha		234/222	-	-	0,00 [-0,01 ; 0,01]	ns	na
Zespół chorobowy		234/222	1,91 [0,35 ; 10,55]	ns	0,01 [-0,01 ; 0,03]	ns	na
Zgon	1	234/222	1,91 [0,17 ; 21,16]	ns	0,004 [-0,01 ; 0,02]	ns	na

*mediana obserwacji 84 mies.

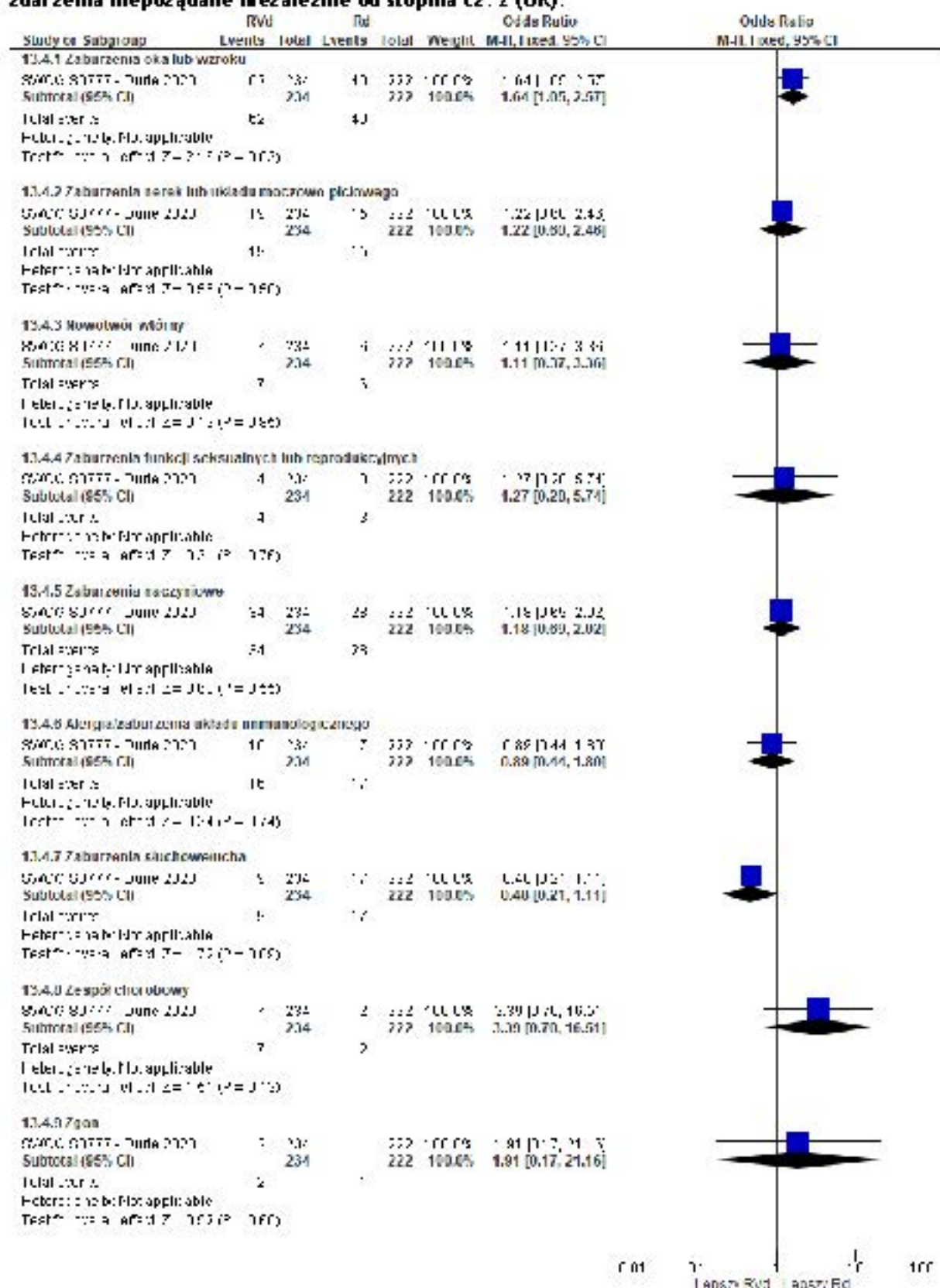
Ryc. 68. Analiza bezpieczeostwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostate zdarzenia niepozoane niezaleznie od stopnia cz. 1 (OR).



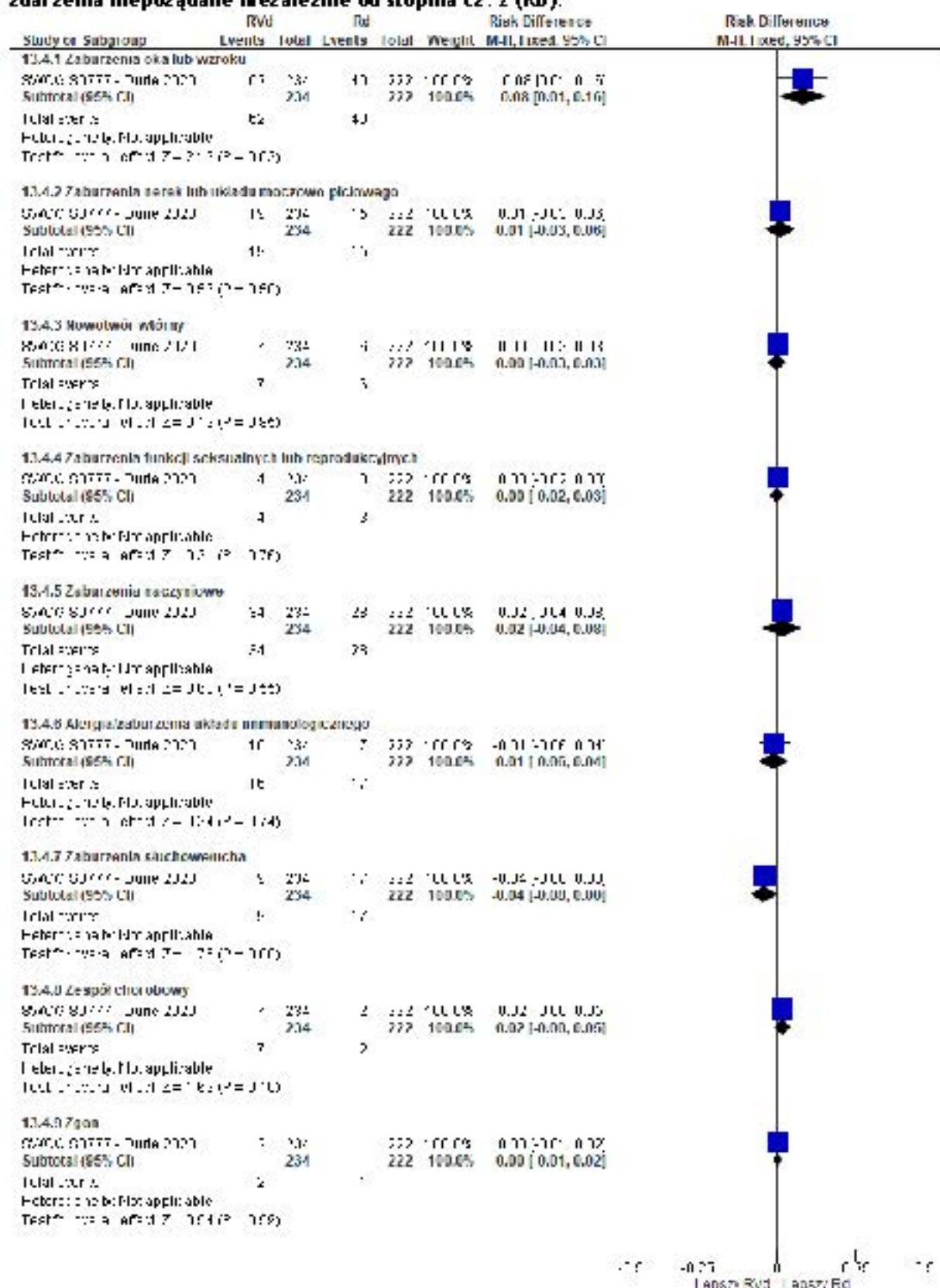
Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 1 (RD).



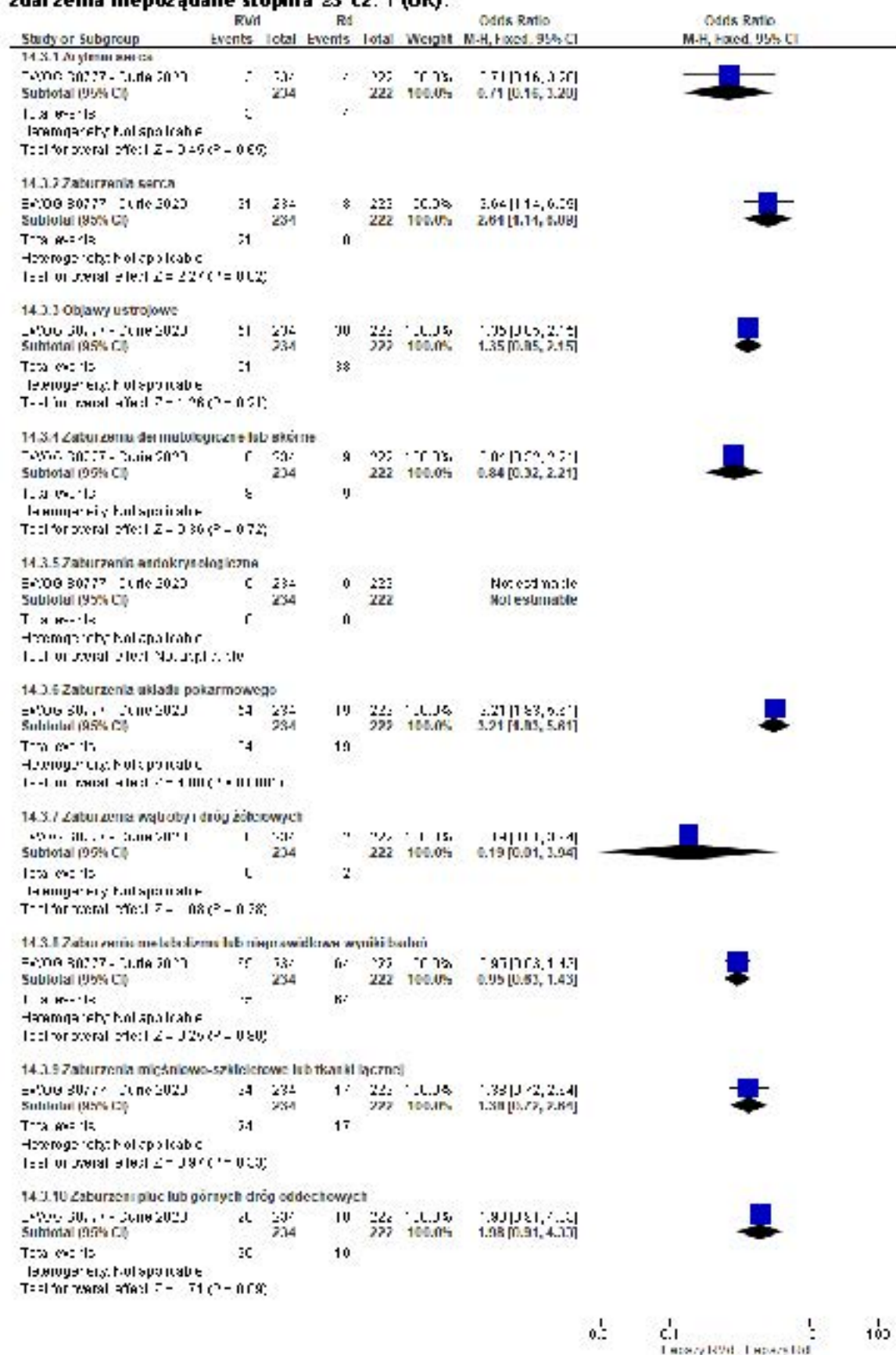
Ryc. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): RvD vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 2 (OR).



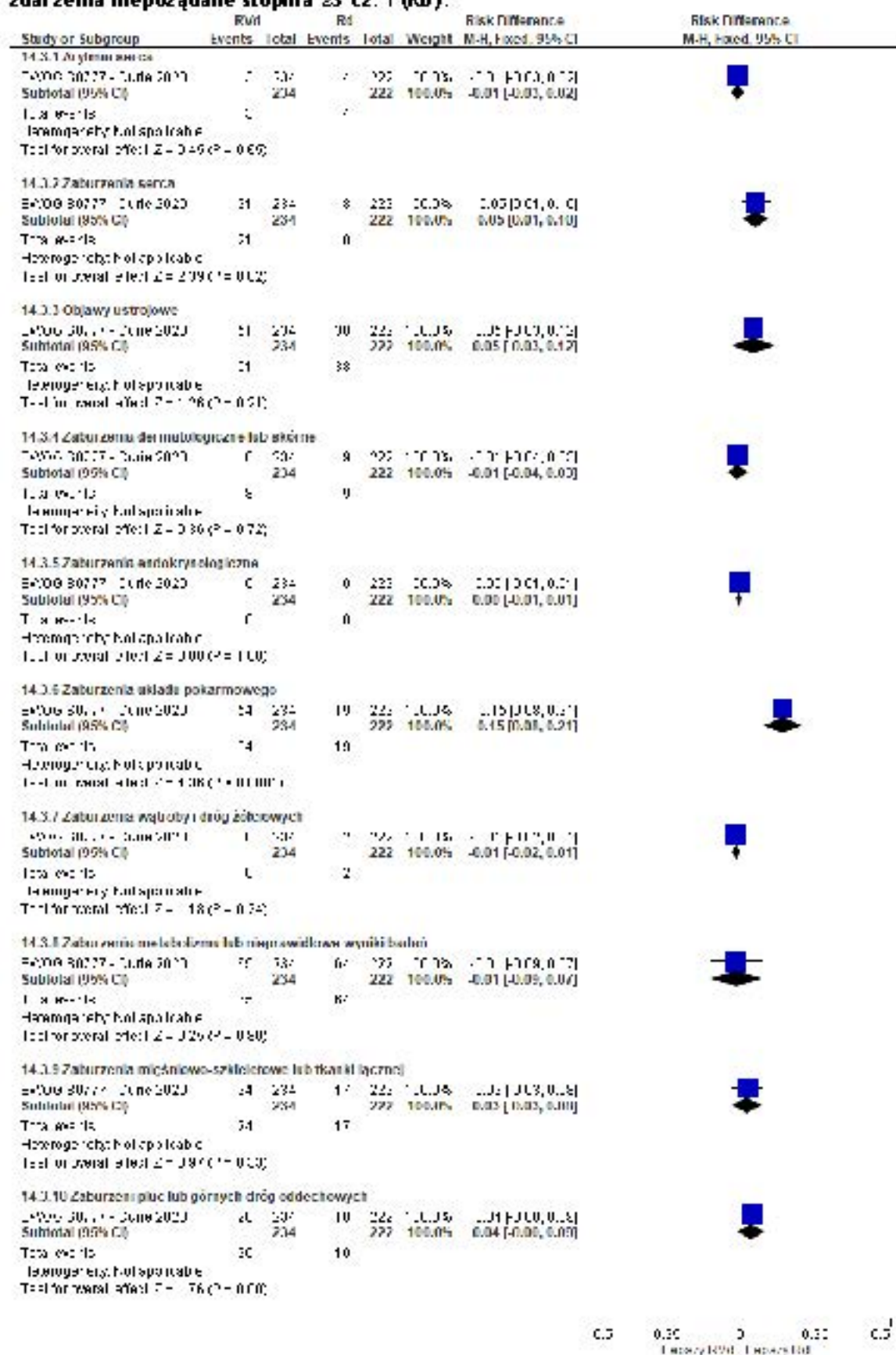
Ryc. 71. Analiza bezpieczenstwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): RvD vs Rd. Pozostale zdarzenia niepozadane niezaleznie od stopnia cz. 2 (RD).



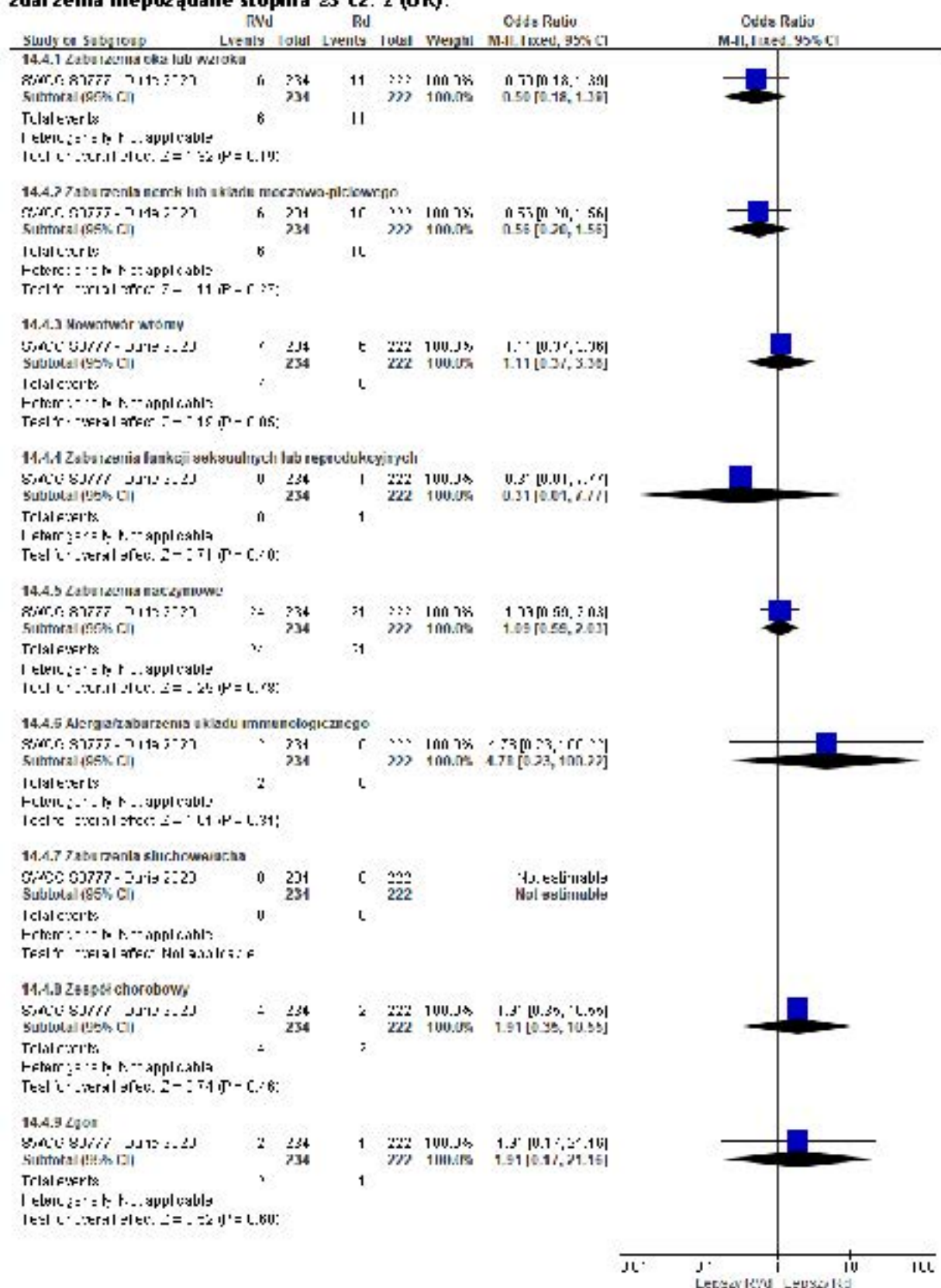
Ryc. 72. Analiza bezpieczeŃstwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepoŃadane stopnia ≥ 3 cz. 1 (OR).



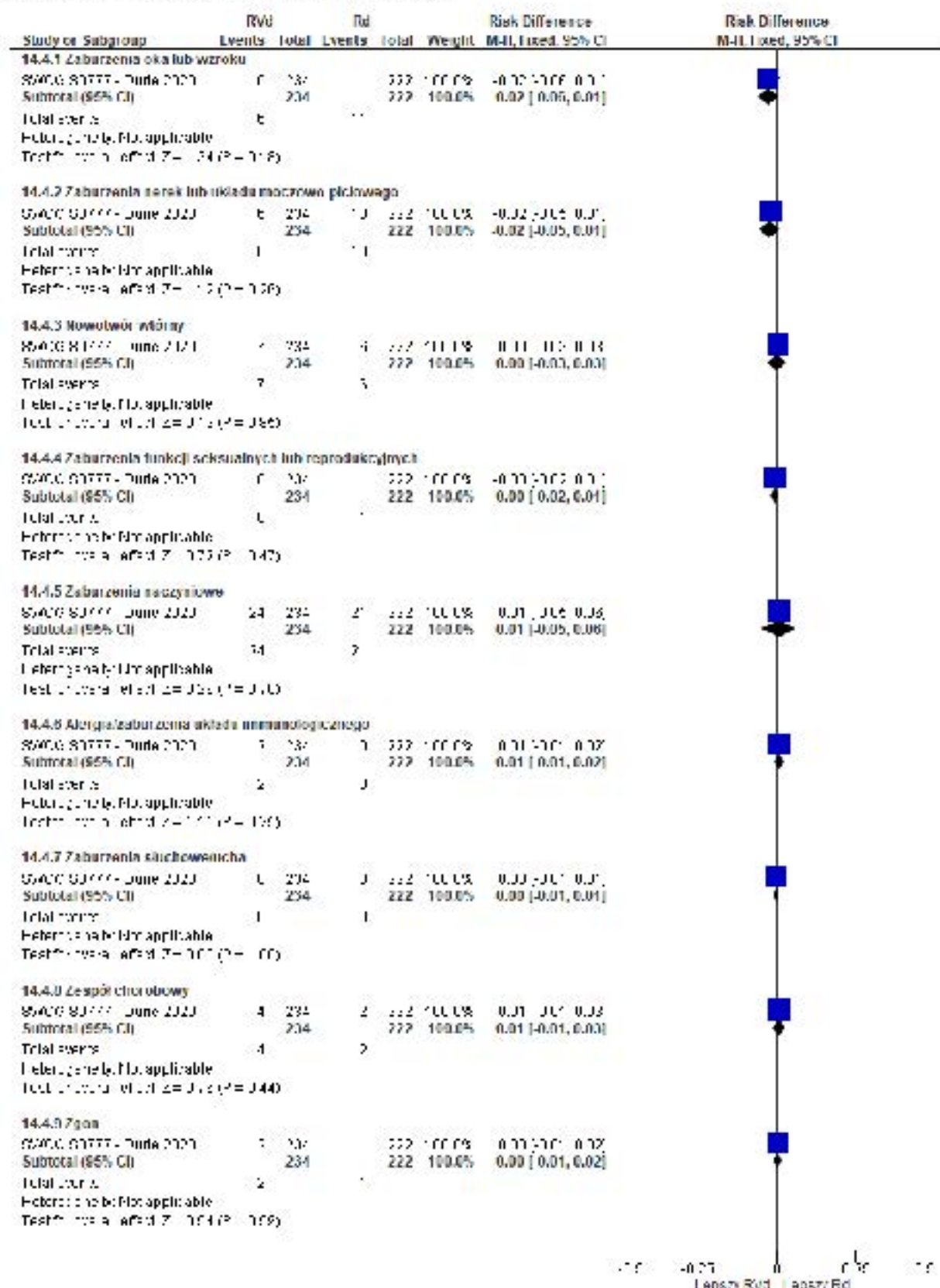
Ryc. 73. Analiza bezpieczenstwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostate zdarzenia niepozadane stopnia ≥ 3 cz. 1 (RD).



Ryc. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 2 (OR).



Ryc. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 2 (RD).



6.1.5 Drugie pierwotne nowotwory

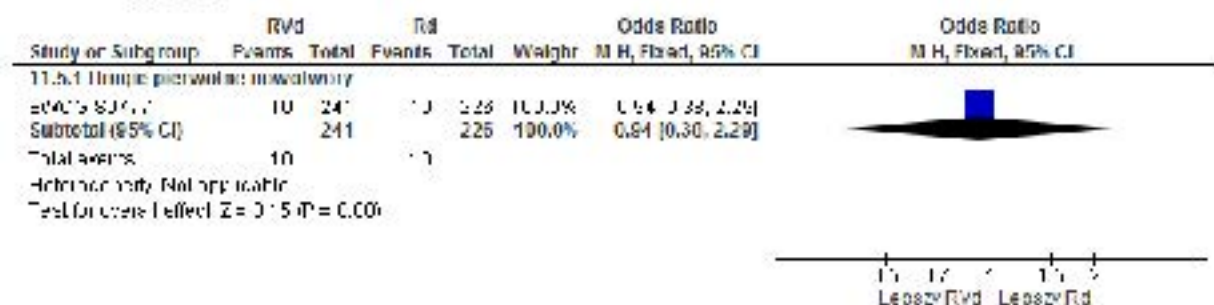
Obserwowano zbliżone częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) (OR=0,94 [95%CI: 0,38; 2,29], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; NNH_{55 msc.}=na).

Tab. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017*): Rvd vs Rd. Drugie pierwotne nowotwory.

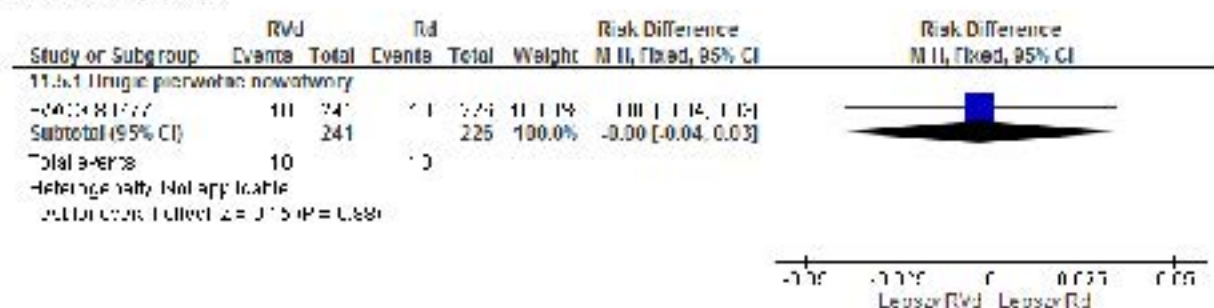
Punkt końcowy	Liczba badań	N/N	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Drugie pierwotne nowotwory	1	241 / 226	0,94 [0,38; 2,29]	ns	-0,003 [-0,04; 0,03]	ns	na

*mediana obserwacji 55 mies.

Ryc. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Drugie pierwotne nowotwory (OR).



Ryc. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Drugie pierwotne nowotwory (RD).



6.1.5.1 Przedłużona obserwacja

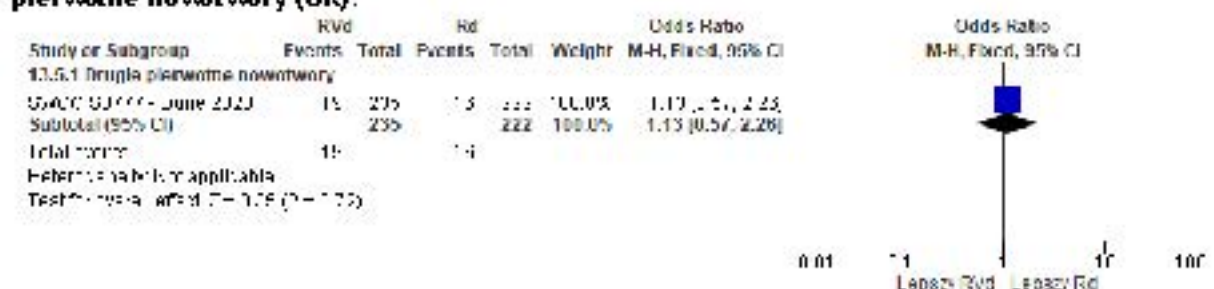
Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące, publikacja Durie 2020) potwierdziła wyniki otrzymane dla okresu obserwacji 55 miesięcy (publikacja Durie 2017). Obserwowano zbliżone częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) (OR=1,13 [95%CI: 0,57; 2,26], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns; NNH_{84 msc.}=na).

Tab. 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020*): Rvd vs Rd. Drugie pierwotne nowotwory.

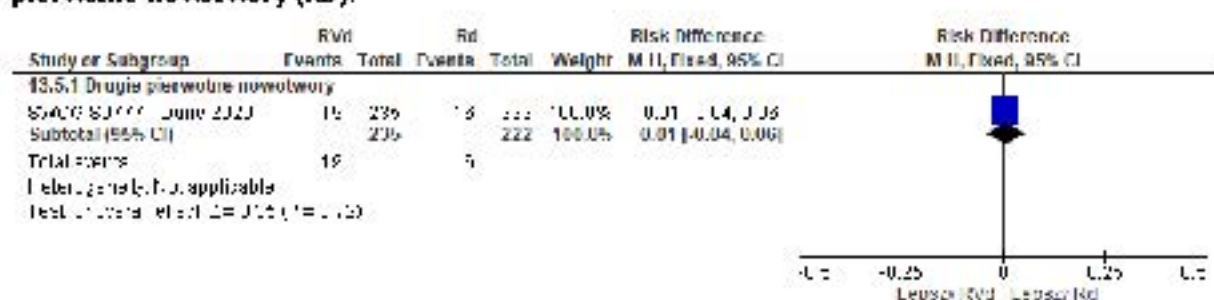
Punkt końcowy	Liczba badań	N/N	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Drugie pierwotne nowotwory	1	234/222	1,13 [0,57; 2,26]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na

*mediana obserwacji 84 mies.

Ryc. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Drugie pierwotne nowotwory (OR).



Ryc. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Drugie pierwotne nowotwory (RD).



6.2 Rvd vs MPT - porównanie pośrednie

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematu MPT. Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do analizy w większości uniemożliwiało przeprowadzenie porównania pośredniego Rvd vs MPT oraz Rvd vs VMP (możliwe było jedynie porównanie Rvd vs MPT w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem oraz drugich pierwotnych nowotworów, zgodnie z poniższym schematem).

Ryc. 80. Schemat porównania pośredniego Rvd z MPT.



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

Wyniki porównań Rvd vs Rd oraz Rd vs MPT (niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego) w zakresie punktów końcowych umożliwiającym porównanie pośrednie przedstawiono w tabelach poniżej.

Lerafido mid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczymi nowotworami szpikowymi, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu autologicznego

Tab. 91. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim Rvd vs MPT.

Badanie, grupa	Liczba populacji, n	Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 zw. z leczeniem, n (%)	Drugie pierwotne nowotwory łącznie, n (%)
Rvd vs Rd			
SWOG S0777			
Rvd	241	198 (82)	10 (4)
Rd	226	169 (75)	10 (4)
Rd vs MPT			
FIRST (Benboubker 2014*)			
Rd	532	373 (70)	37 (7)
MPT	541	423 (78)	47 (9)

* mediana okresu obserwacji 37 miesięcy.

6.2.1 Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz schematem MPT (OR=1,01 [95%CI: 0,60; 1,70], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,10; 0,08], p=ns).

Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rvd vs MPT OR [95% CI], p RD [95% CI], p
Rd MPT	1	532 541	373 423	0,65 [0,50; 0,86], p=0,003 -0,08 [-0,13; -0,03], p=0,002	
Rvd Rd	1	241 226	198 169	1,55 [0,99; 2,43], p=0,053 0,07 [-0,01; 0,15], p=0,052	1,01 [0,60; 1,70], p=ns -0,01 [-0,10; 0,08], p=ns

6.2.2 Drugie pierwotne nowotwory

Na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz schematem MPT (OR=0,89 [95%CI: 0,39; 2,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns).

Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rvd vs MPT OR [95% CI], p RD [95% CI], p
Rd MPT	1	532 541	37 47	0,79 [0,50; 1,23], p=ns -0,02 [-0,05; 0,01], p=ns	
Rvd Rd	1	241 226	10 10	1,13 [0,57; 2,26], p=ns 0,01 [-0,04; 0,06], p=ns	0,89 [0,39; 2,03], p=ns -0,01 [-0,07; 0,05], p=ns

6.3 Rd vs MPT - porównanie bezpośrednie

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematu MPT. Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do analizy w większości uniemożliwiało przeprowadzenie porównania pośredniego Rvd vs MPT (możliwe

było jedynie porównanie w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem oraz drugich pierwotnych nowotworów - patrz rozdz. 6.1.5.1). Z tego względu w analizie przedstawiono porównanie bezpośrednie Rvd vs Rd (SWOG S0777; patrz rozdz. 6.1) oraz porównanie Rd vs MPT (porównanie bezpośrednie na podstawie badania FIRST). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i schematu MPT na podstawie badania FIRST przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 94. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FRST - zdarzenia niepożądane łącznie.

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

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

Tab. 95. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FRST - hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

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

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

Tab. 96. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

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

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

Tab. 97. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Zmęczenie, n (%)	Ból pleców, n (%)	Hipokalemia, n (%)	Hiperglikemia, n (%)	Wysypka, n (%)	Zaćma, n (%)
Benboubke r 2014*							
Rd	532	39 (7)	37 (7)	35 (7)	28 (5)	33 (6)	31 (6)
MPT	541	31 (6)	28 (5)	11 (2)	9 (2)	28 (5)	3 (1)
Hulin 2016**							
Rd	532	40 (8)	39 (7)	bd	bd	bd	bd
MPT	541	31 (6)	28 (5)	bd	bd	bd	bd
Facon 2018***							^
Rd	532	bd	bd	bd	bd	bd	37 (7)
MPT	541	bd	bd	bd	bd	bd	5 (1)

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

Tab. 98. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FRST - niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - cd.

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

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

Tab. 99. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FRST - niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.

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

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

Tab. 100. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - drugie pierwotne nowotwory.

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

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

Tab. 101. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - drugie pierwotne nowotwory, liczba zdarzeń.

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

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

6.3.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

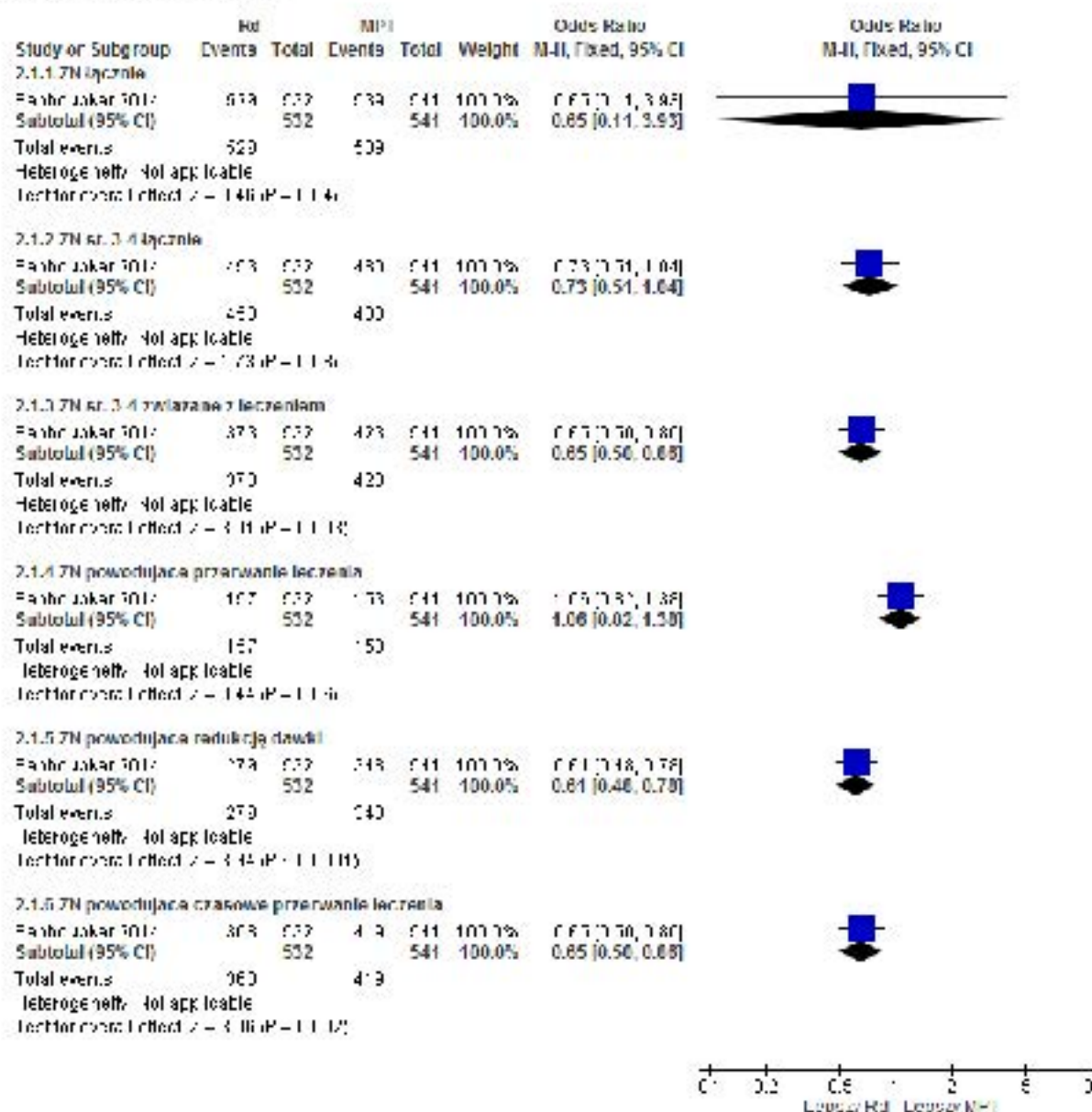
Obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (odpowiednio: OR=0,65 [95%CI: 0,11; 3,93], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{37 mcz.}=na; OR=0,73 [95%CI: 0,51;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

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

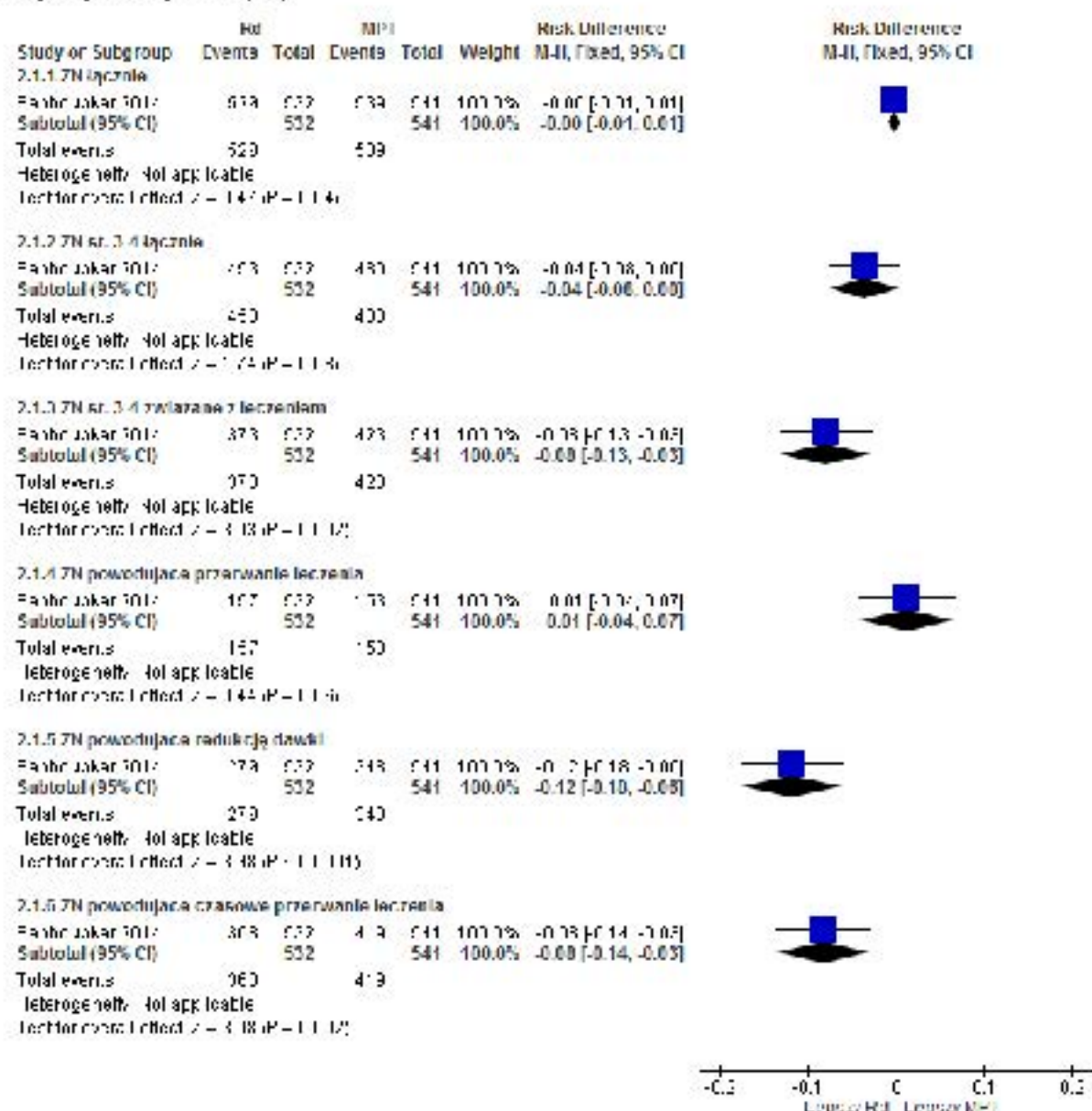
Tab. 102. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zdarzenia niepożądane łącznie.

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

Ryc. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.3.2 Hematologiczne zdarzenia niepożądane

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

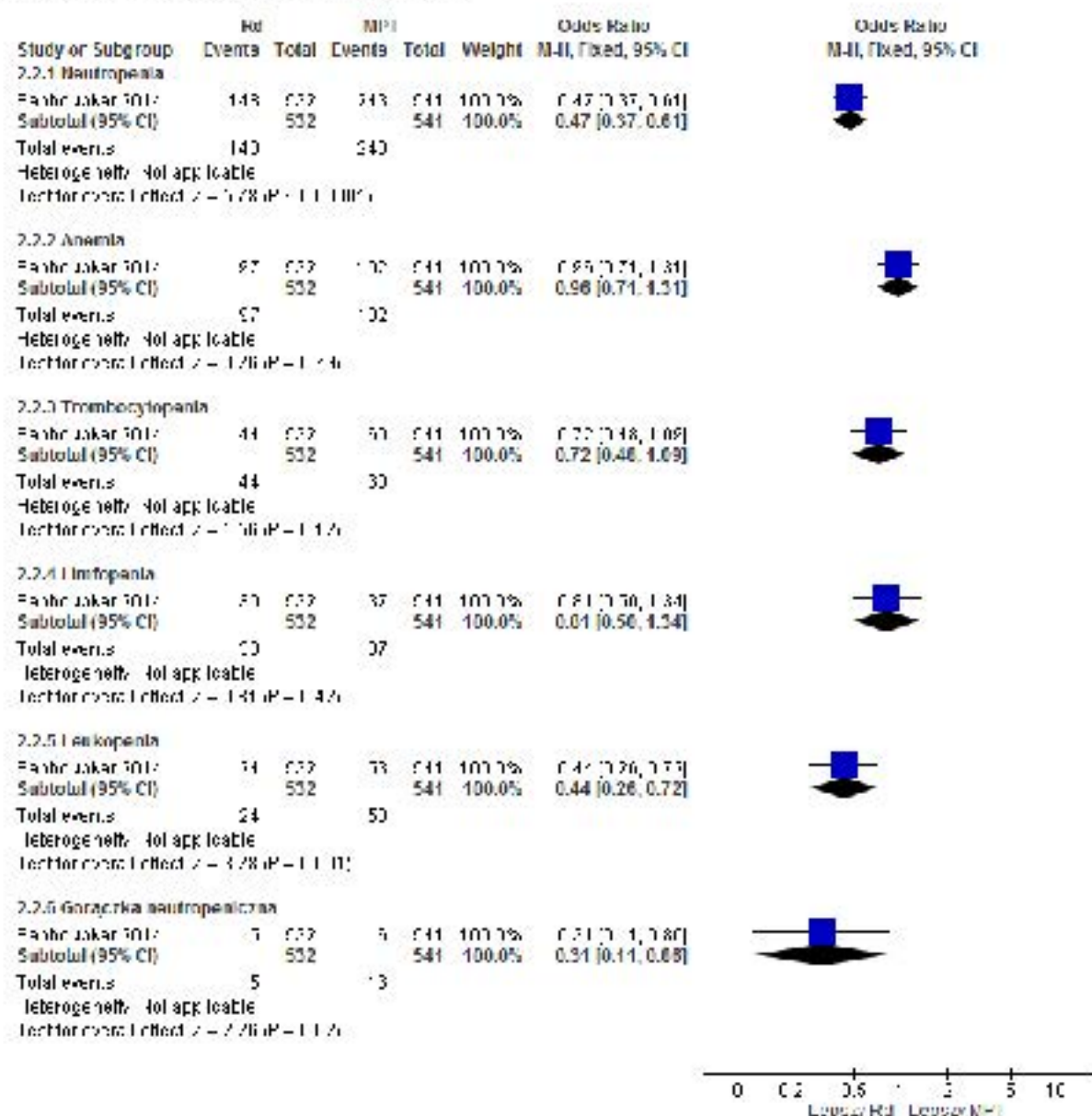
Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 takie jak neutropenia, leukopenia i gorączka neutropeniczna występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem niż w grupie chorych leczonych MPT (odpowiednio: OR=0,47 [95%CI: 0,37; 0,61], p<0,00001; RD=-0,17 [95%CI: -

0,23; -0,11], $p < 0,00001$; $NNH_{37\text{ m\%}} = \text{na}$; $OR = 0,44$ [95%CI: 0,26; 0,72], $p = 0,001$; $RD = -0,05$ [95%CI: -0,08; -0,02], $p = 0,0007$; $NNH_{37\text{ m\%}} = \text{na}$; $OR = 0,31$ [95%CI: 0,11; 0,86], $p = 0,02$; $RD = -0,02$ [95%CI: -0,04; -0,004], $p = 0,02$; $NNH_{37\text{ m\%}} = \text{na}$).

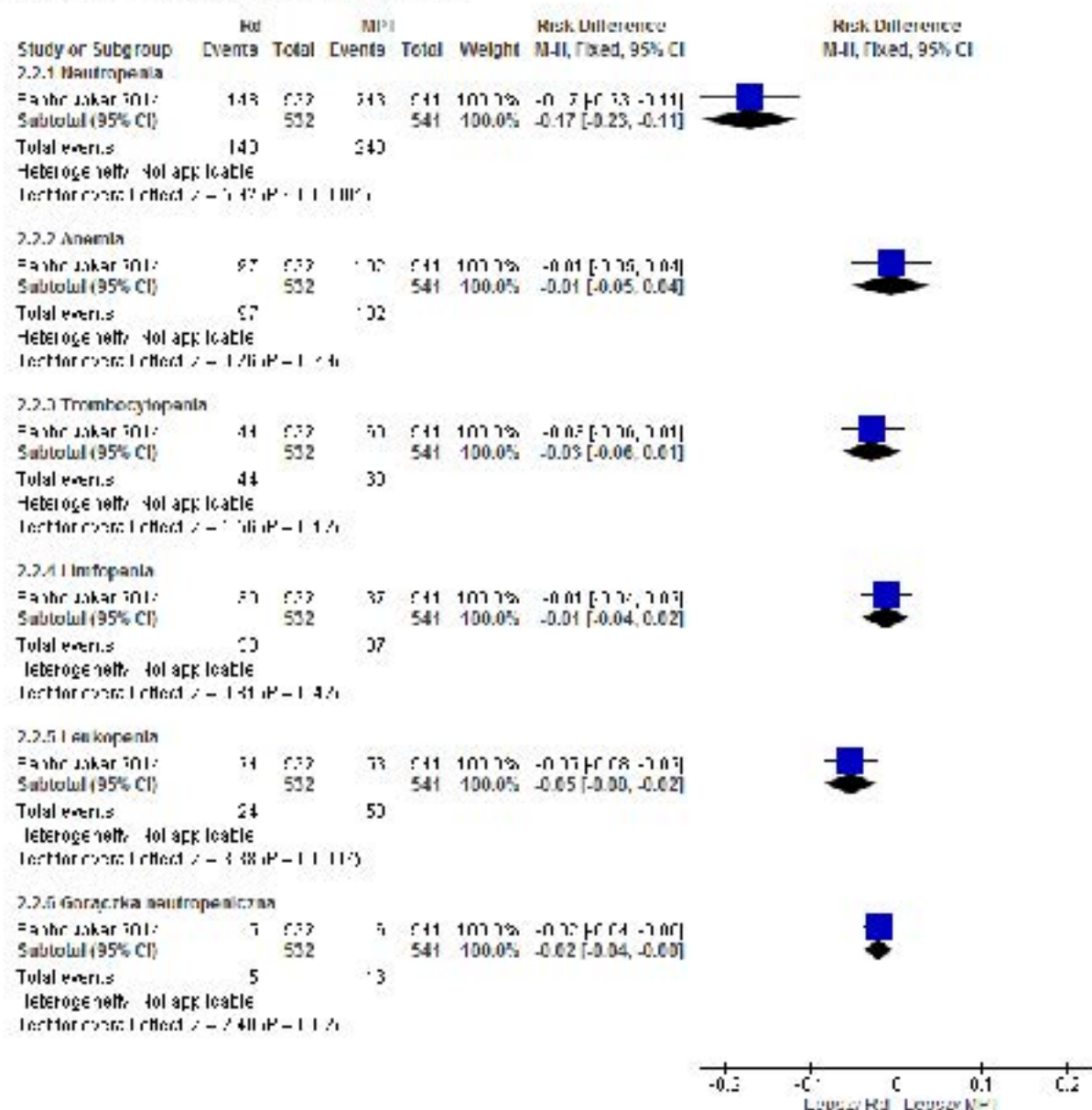
Tab. 103. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Liczba badań	N.N _x	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4							
Neutropenia	1	532/541	0,47 [0,37; 0,61]	<0,0001	-0,17 [-0,23; -0,11]	<0,0001	na
Anemia	1	532/541	0,96 [0,71; 1,31]	ns	-0,01 [-0,05; 0,04]	ns	na
Trombocytopenia	1	532/541	0,72 [0,48; 1,09]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Limfopenia	1	532/541	0,81 [0,50; 1,34]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Leukopenia	1	532/541	0,44 [0,26; 0,72]	0,001	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0007	na
Gośćcarka neutropeniczna	1	532/541	0,31 [0,11; 0,86]	0,02	-0,02 [-0,04; -0,004]	0,02	na

Ryc. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).



Ryc. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).



6.3.2.1 Przedłużona obserwacja

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

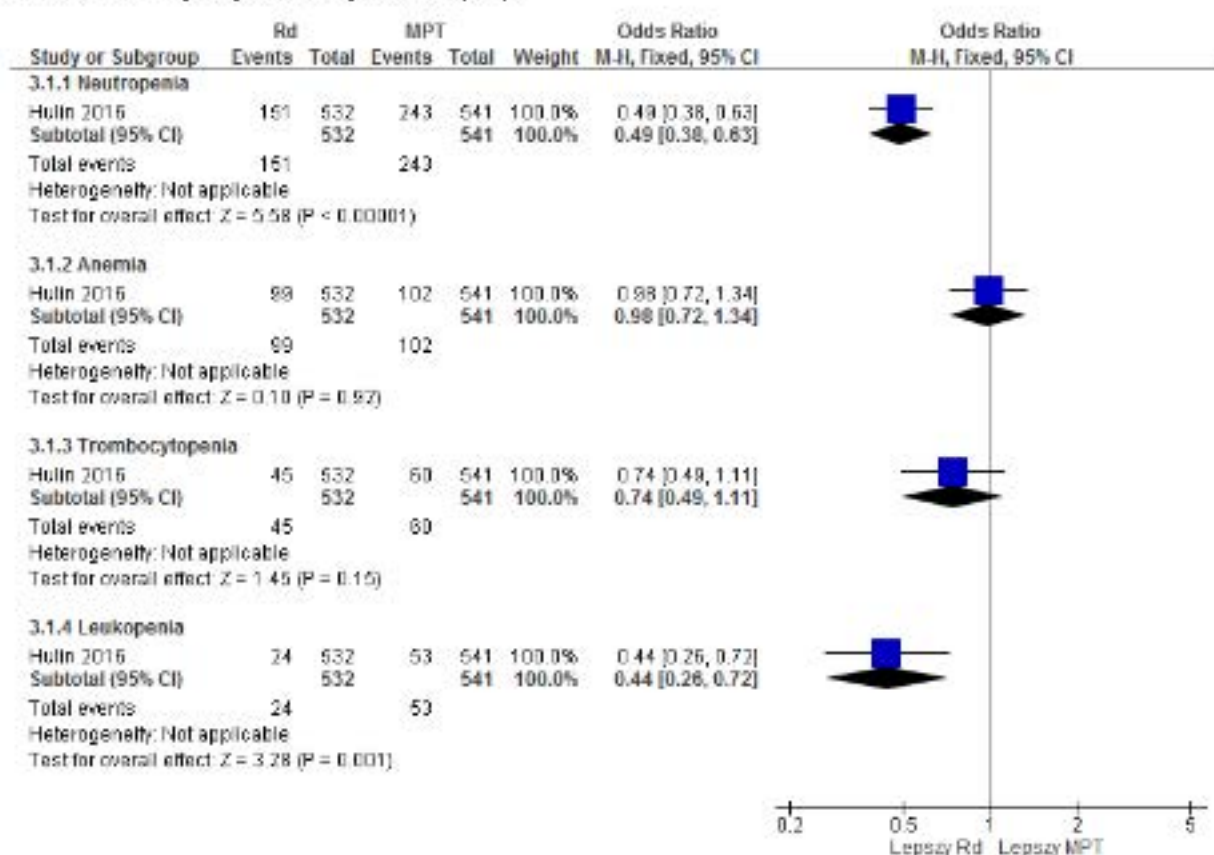
- mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hul in 2016:
 - o anemia: OR=0,98 [95%CI: 0,72; 1,34], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns; NNH_{45,5 m.oz.}=na; trombocytopenia: OR=0,74 [95%CI: 0,49; 1,11], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH_{45,5 m.oz.}=na; neutropenia: OR=0,49 [95%CI: 0,38; 0,63], p<0,00001; RD=-0,17 [95%CI: -0,22; -0,11], p<0,00001; NNH_{45,5 m.oz.}=na; leukopenia: OR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,72], p=0,001; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,0007; NNH_{45,5 m.oz.}=na;
- mediana okresu obserwacji 67 m.iesięcy, publikacja Facon 2018:

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

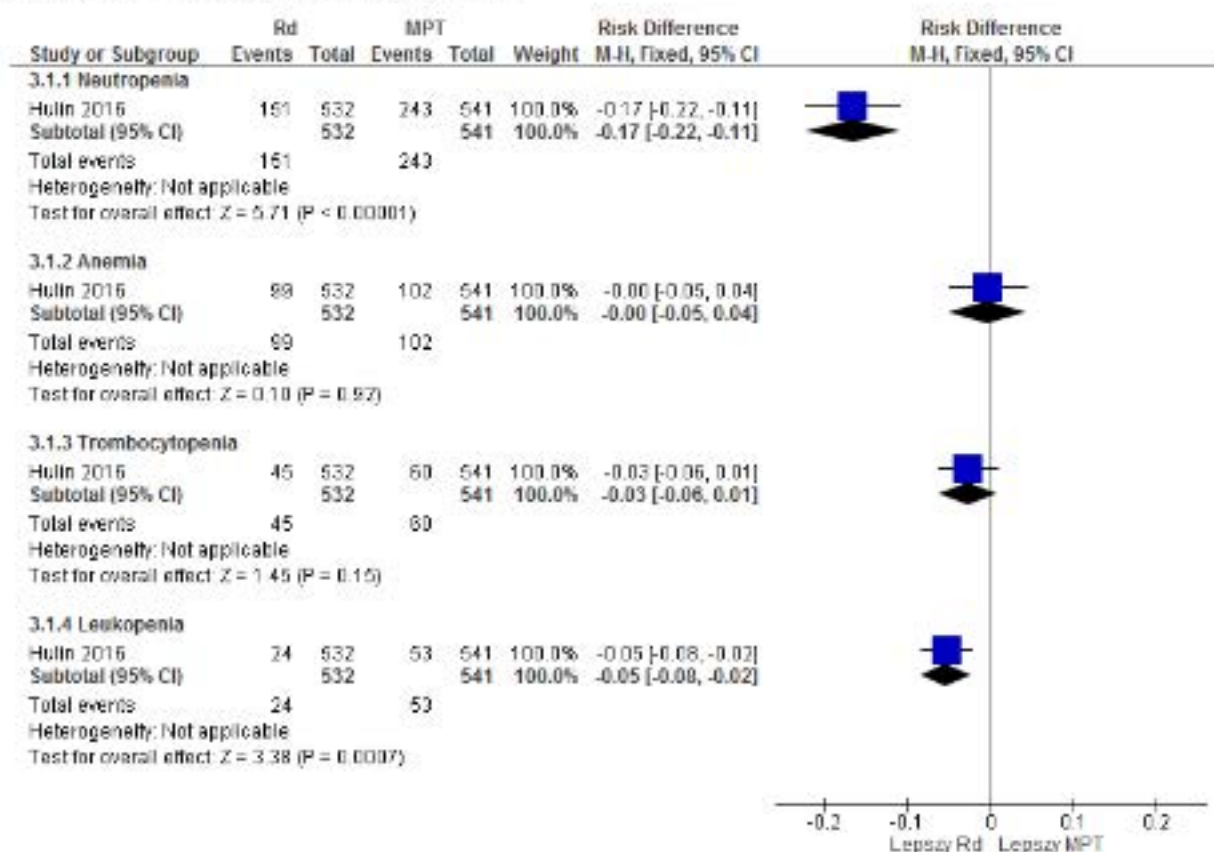
Tab. 104. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2019): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.

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

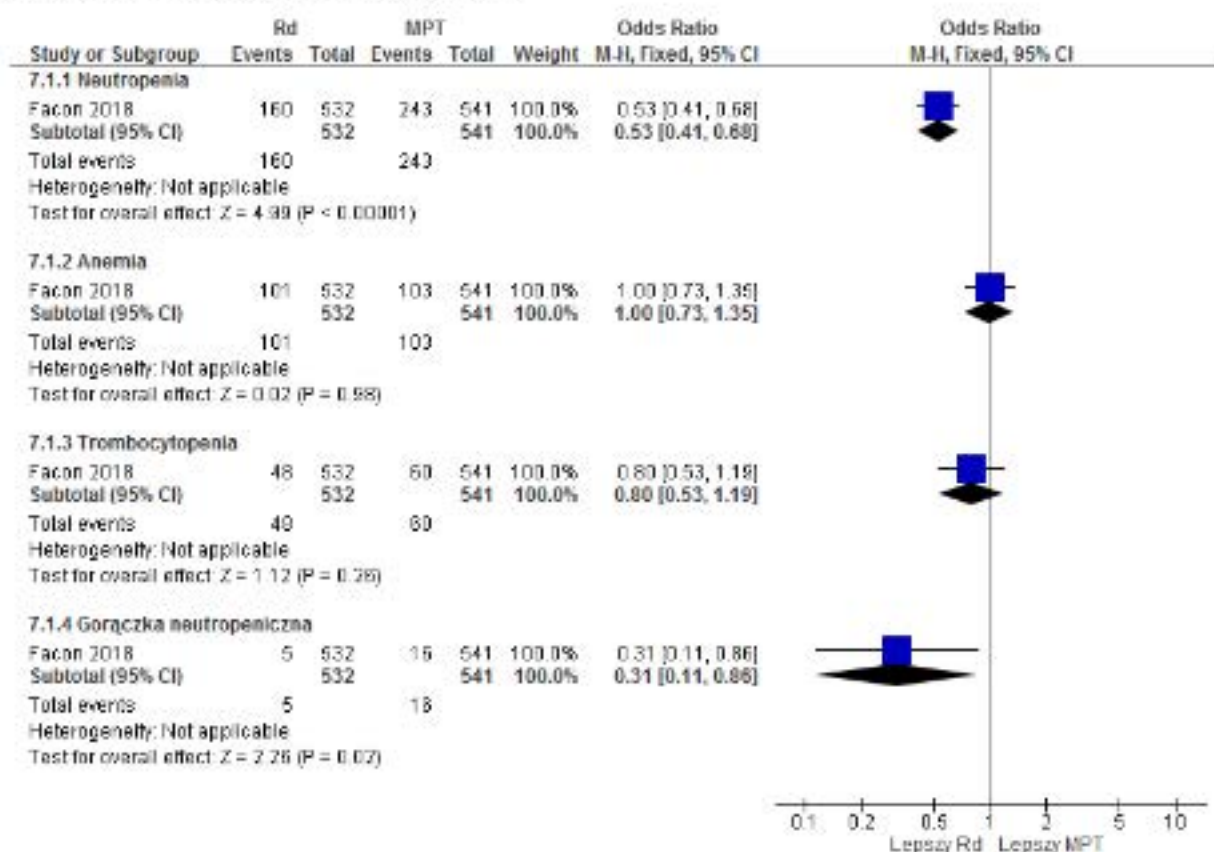
Ryc. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).



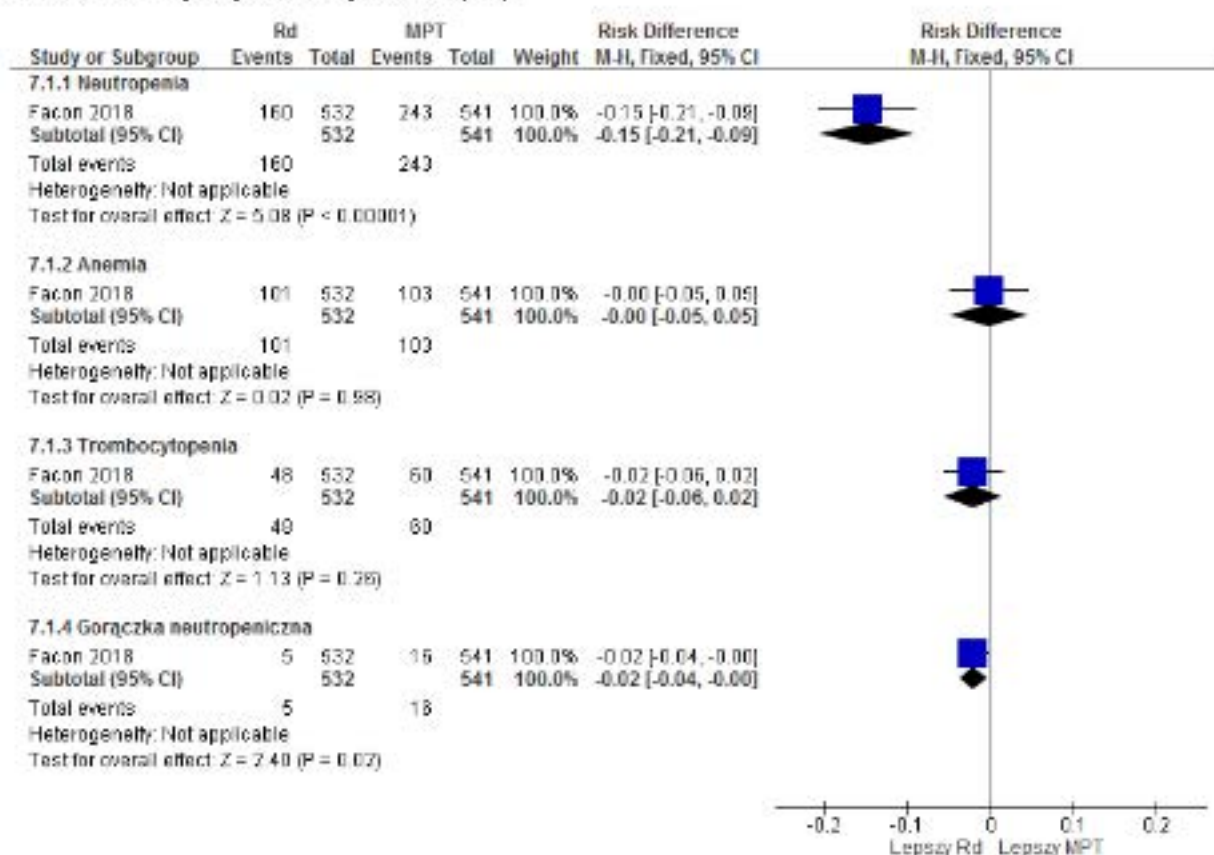
Ryc. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).



Ryc. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).



Ryc. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).



6.3.3 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

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

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

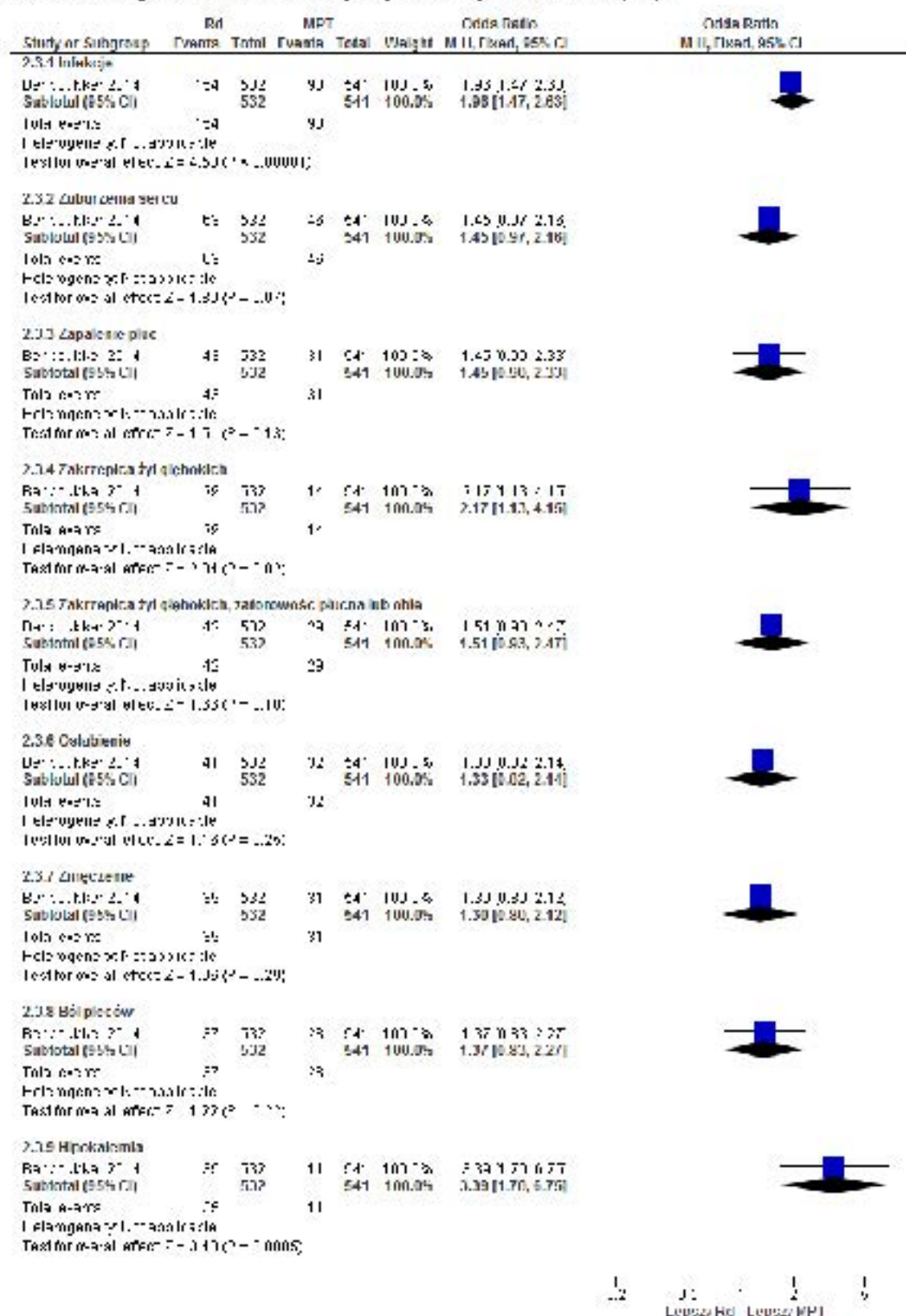
Pozostałe niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Tab. 105. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane.

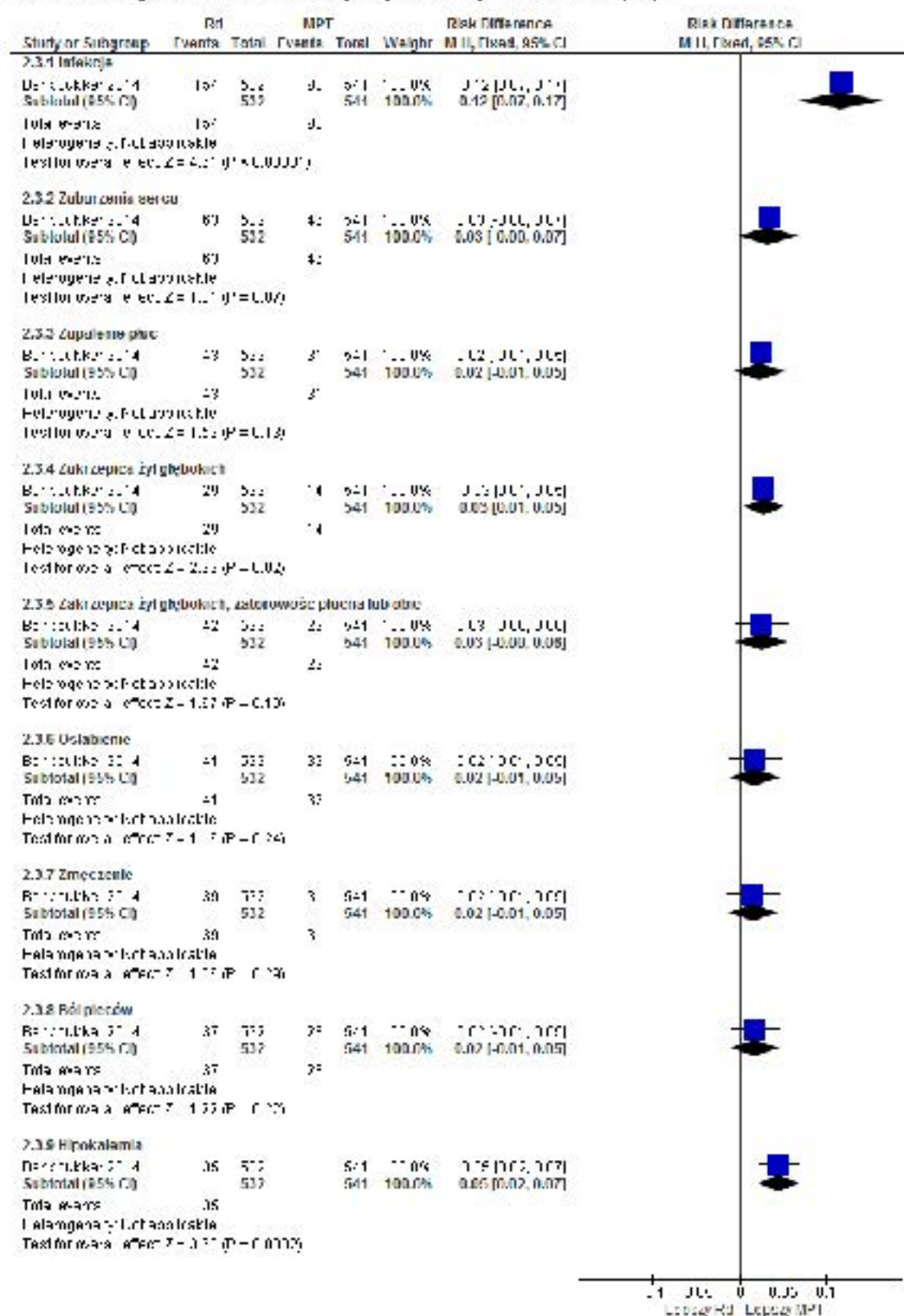
Punkt końcowy	Liczba badań	N.N.	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4							
Infekcje	1	532/541	1,96 [1,47; 2,63]	<0,00001	0,12 [0,07; 0,17]	<0,00001	8 [5; 14]
Zaburzenia serca	1	532/541	1,45 [0,97; 2,16]	ns	0,03 [-0,003; 0,07]	ns	na
Zapalenie płuc	1	532/541	1,45 [0,90; 2,33]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zakrzepica żył głębokich	1	532/541	2,17 [1,13; 4,15]	0,02	0,03 [0,01; 0,05]	0,02	34 [19; 193]
Zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub obie	1	532/541	1,51 [0,93; 2,47]	ns	0,03 [-0,004; 0,06]	ns	na
Oslabienie	1	532/541	1,33 [0,82; 2,14]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zmęczenie	1	532/541	1,30 [0,80; 2,12]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Ból pleców	1	532/541	1,37 [0,83; 2,27]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N.N.	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Hipokalemia	1	532/541	3,39 [1,70; 6,75]	0,0005	0,05 [0,02; 0,07]	0,0002	22 [14; 47]
Hiperglikemia	1	532/541	3,28 [1,53; 7,03]	0,002	0,04 [0,01; 0,06]	0,001	27 [17; 70]
Wysypka	1	532/541	1,21 [0,72; 2,03]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Zaćma	1	532/541	11,10 [3,37; 36,52]	<0,0001	0,05 [0,03; 0,07]	<0,0001	18 [13; 31]
Duszność	1	532/541	1,74 [0,96; 3,15]	ns	0,02 [-0,002; 0,05]	ns	na
Zaparcia	1	532/541	0,41 [0,21; 0,81]	0,01	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,008	na
Neuropatia czuciowa	1	532/541	0,11 [0,05; 0,26]	<0,0001	-0,08 [-0,11; -0,06]	<0,0001	na
Biegunka	1	532/541	2,74 [1,20; 6,24]	0,02	0,02 [0,01; 0,04]	0,01	40 [22; 189]
Zawł mięśnia sercowego / choroba niedokrwienna serca	1	532/541	2,89 [1,60; 5,19]	0,0004	0,05 [0,02; 0,08]	0,0002	19 [12; 41]

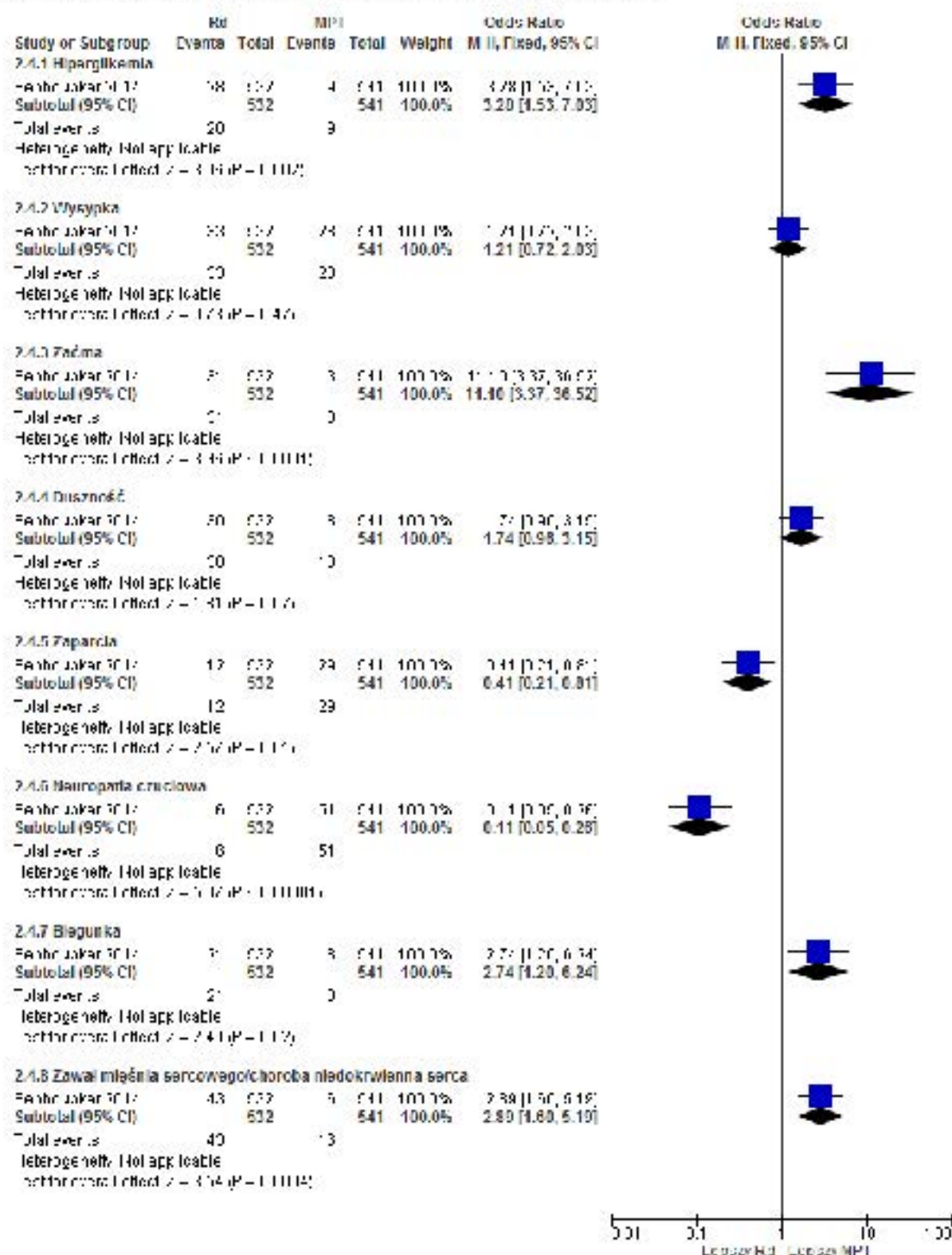
Ryc. 89. Analiza bezpieczenstwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepozadane stopnia 3-4 cz. 1 (OR).



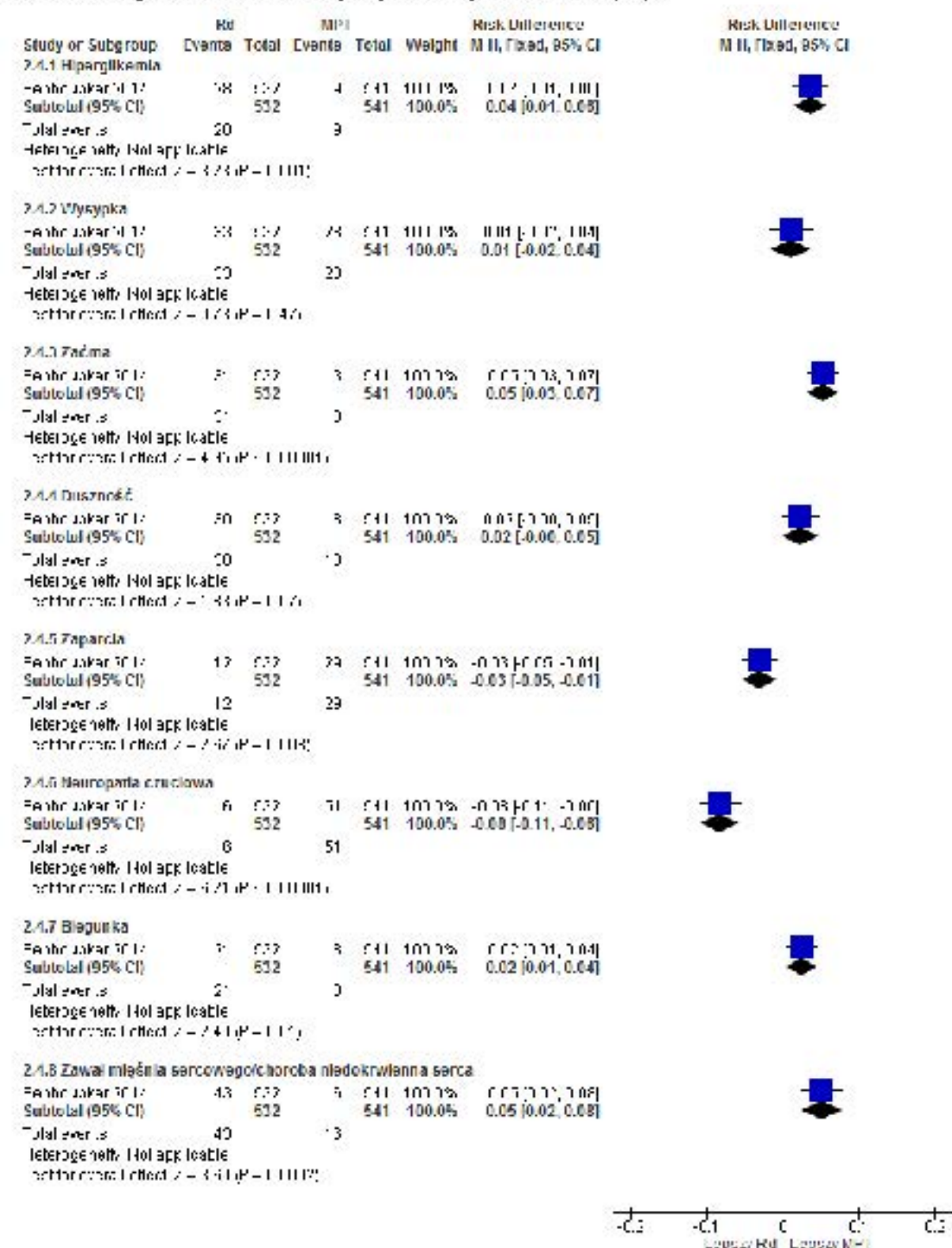
Ryc. 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 1 (RD).



Ryc. 91. Analiza bezpiecze stwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepo ządane stopnia 3-4 cz. 2 (OR).



Ryc. 92. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 2 (RD).



6.3.3.1 Przedłużona obserwacja

Przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki:

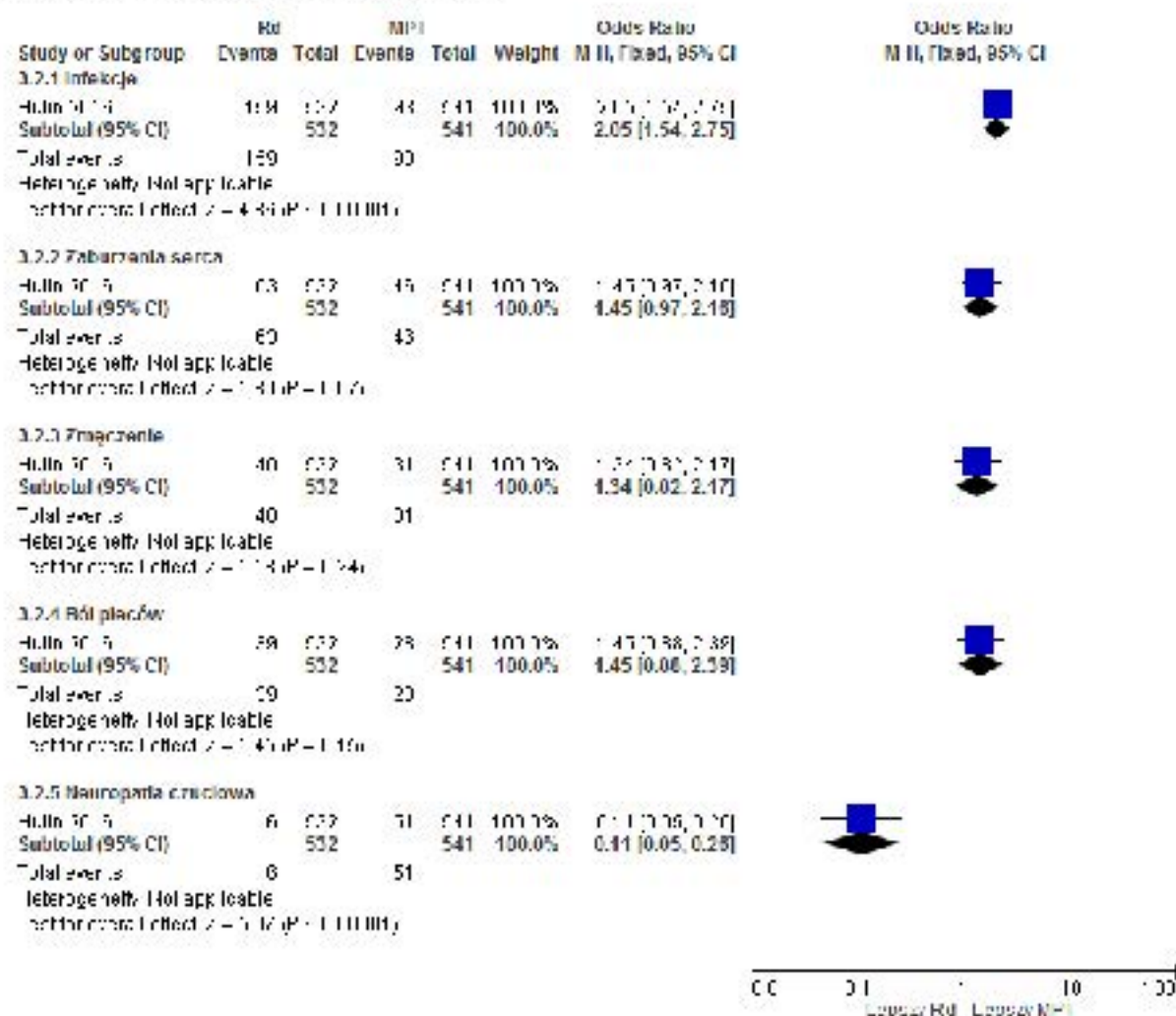
- mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hulin 2016:
 - o istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem: infekcje: OR=2,05 [95%CI: 1,54; 2,75], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,08; 0,18], p=<0,00001; NNH_{45,5 mies.}=7 [95%CI: 5; 13]; zaćma: OR=11,86 [95%CI: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

Tab. 106. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2018): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane.

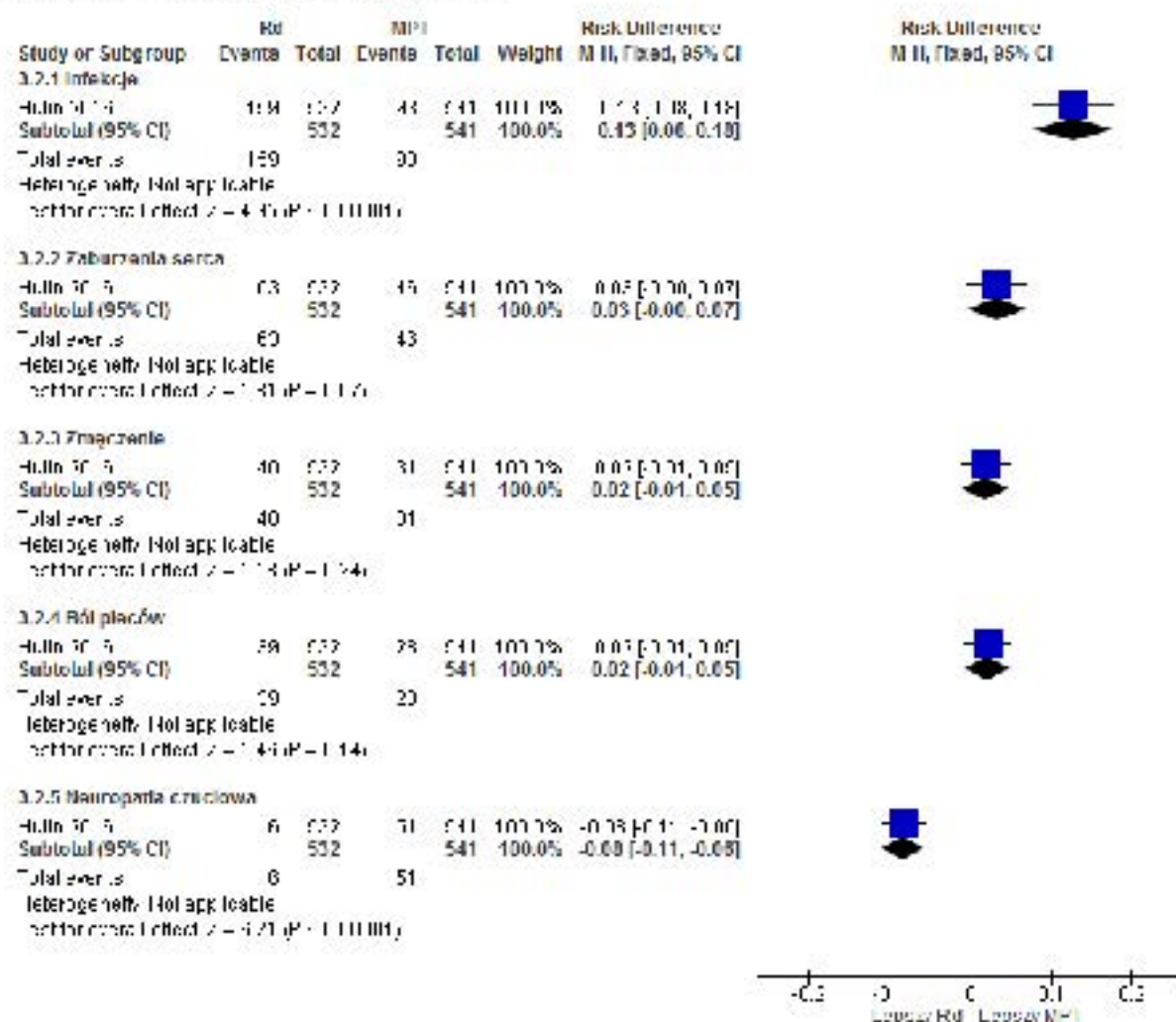
Punkt końcowy	Liczba badań	N.N.	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - mediana okresu obserwacji 45,5 mies.							
Infekcje	1	532/541	2,05 [1,54; 2,75]	<0,00001	0,13 [0,08; 0,18]	<0,00001	7 [5; 13]
Zaburzenia serca	1	532/541	1,45 [0,97; 2,16]	ns	0,03 [-0,003; 0,07]	ns	na
Zmęczenie	1	532/541	1,34 [0,82; 2,17]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Ból pleców	1	532/541	1,45 [0,88; 2,39]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Neuropatia czuciowa	1	532/541	0,11 [0,05; 0,26]	<0,00001	-0,08 [-0,11; -0,06]	<0,00001	na
Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - mediana okresu obserwacji 67 mies.							
Infekcje	1	532/541	2,26 [1,70; 3,02]	<0,00001	0,15 [0,10; 0,20]	<0,00001	6 [5; 10]
Zapalenie płuc	1	532/541	1,58 [0,99; 2,51]	0,054	0,03 [-0,0004; 0,06]	0,053	na
Zakrzepica żył głębokich	1	532/541	1,75 [0,93; 3,29]	ns	0,02 [-0,002; 0,04]	ns	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N.N.	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zatorowość płucna	1	532/541	0,97 [0,53; 1,78]	ns	-0,001 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zaćma	1	532/541	8,01 [3,12; 20,55]	<0,0001	0,06 [0,04; 0,08]	<0,0001	16 [11; 26]
Zaparcia	1	532/541	0,40 [0,20; 0,82]	0,01	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,009	na
Neuropatia czuciowa	1	532/541	0,10 [0,04; 0,24]	<0,0001	-0,08 [-0,11; -0,06]	<0,0001	na
Biegunka	1	532/541	5,73 [2,19; 15,00]	0,0004	0,04 [0,02; 0,06]	<0,0001	24 [16; 47]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - mediana okresu obserwacji 45,5 mies.							
Zaćma	1	532/541	11,86 [3,61; 38,91]	<0,0001	0,06 [0,04; 0,08]	<0,0001	17 [12; 28]
Zakrzepica żył głębokich	1	532/541	2,17 [1,13; 4,15]	0,02	0,03 [0,01; 0,05]	0,02	34 [19; 193]
Zatorowość płucna	1	532/541	1,02 [0,54; 1,91]	ns	0,001 [-0,02; 0,02]	ns	na

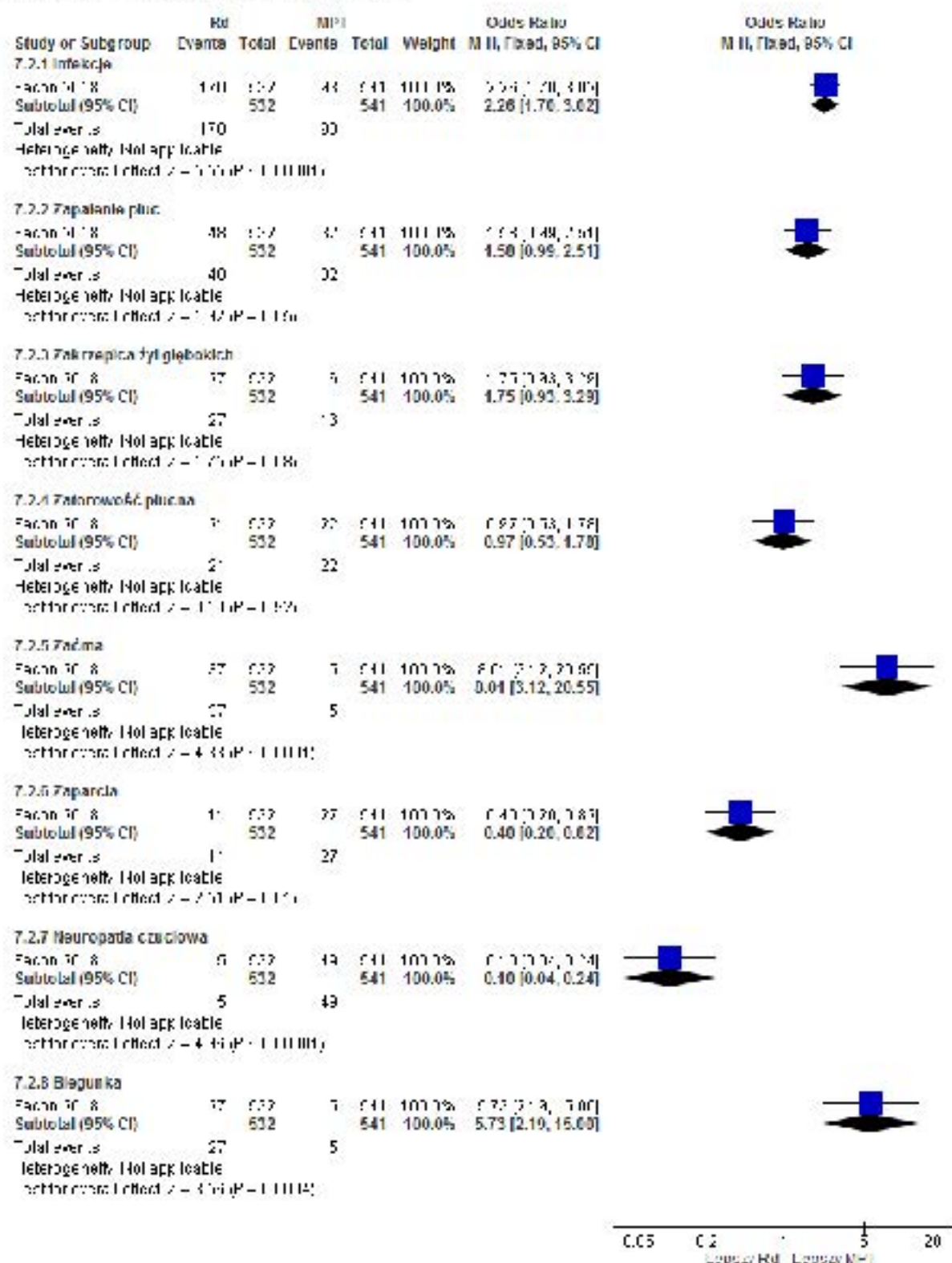
Ryc. 93. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).



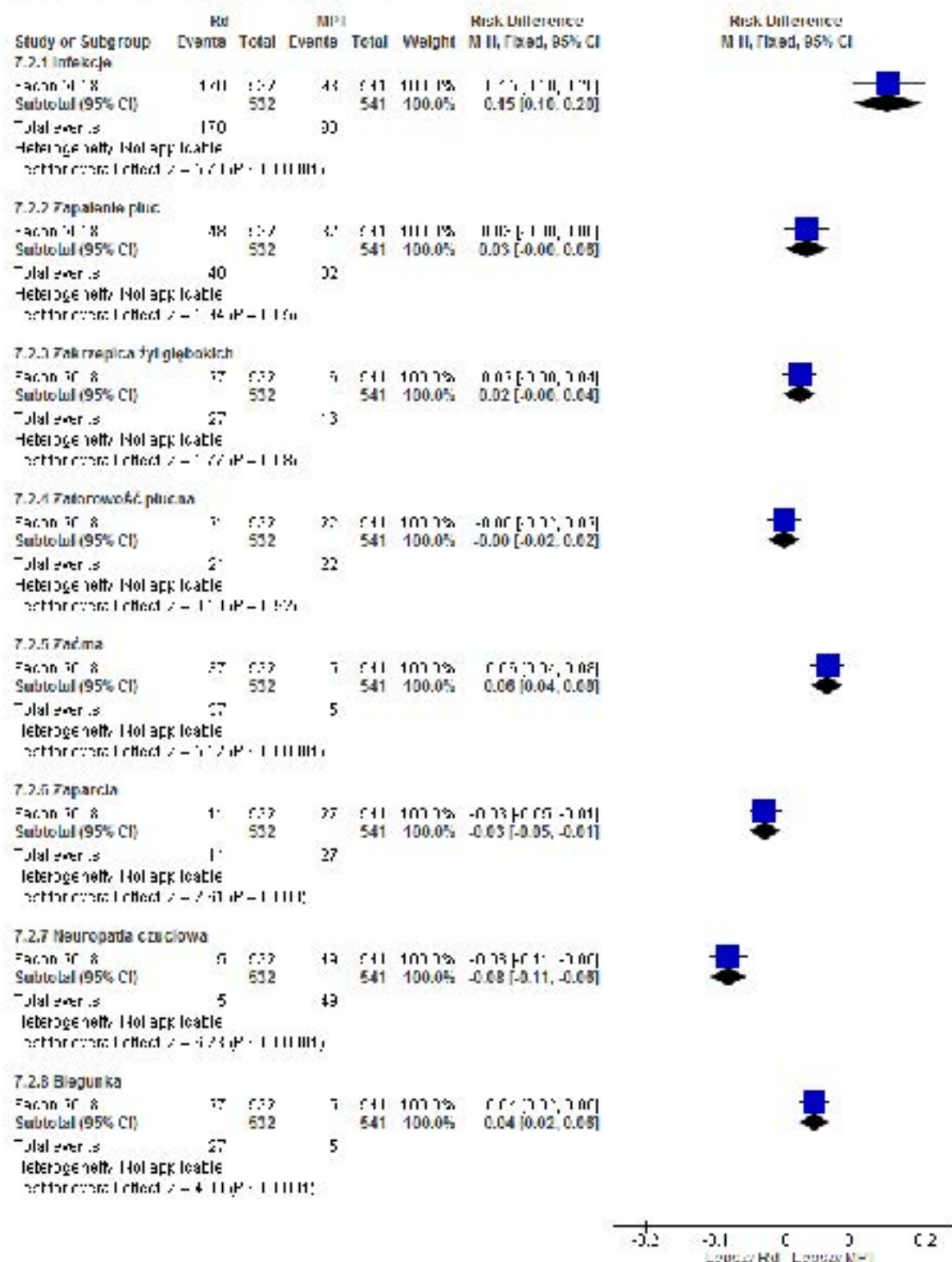
Ryc. 94. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).



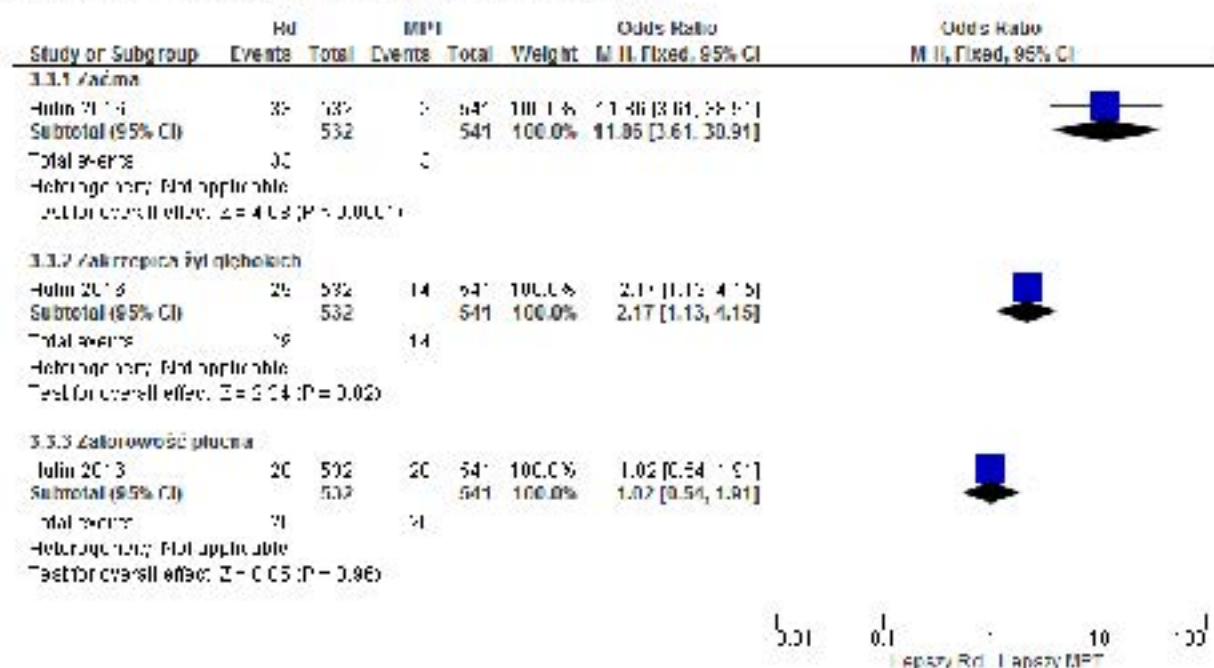
Ryc. 95. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).



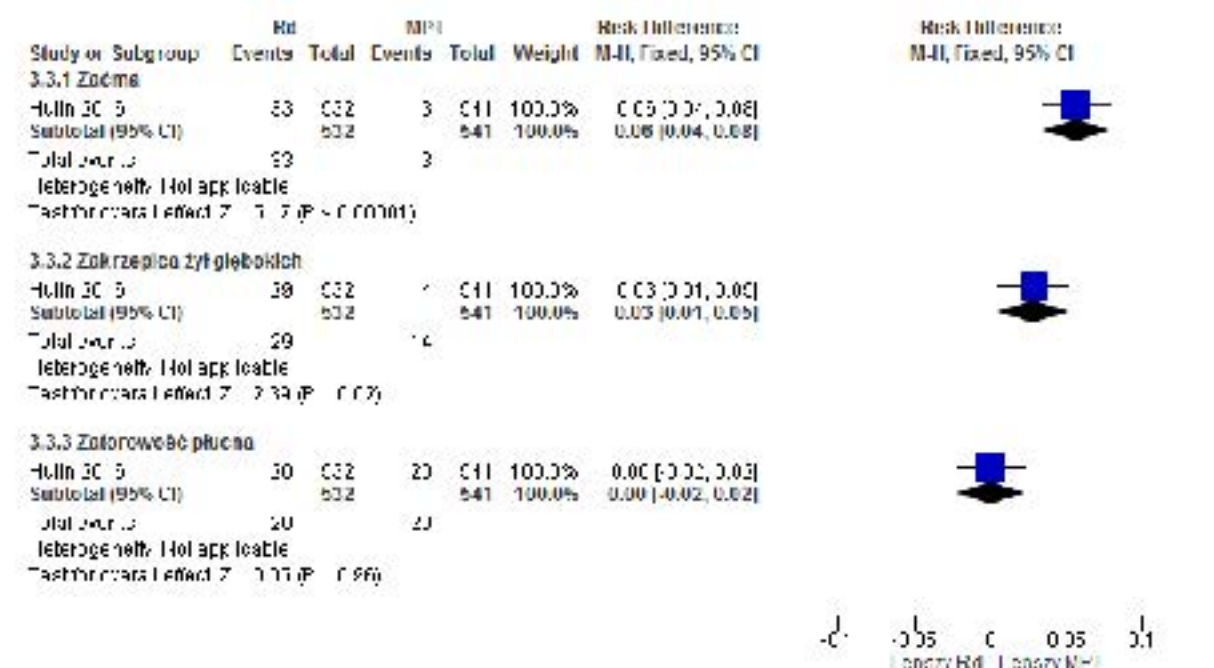
Ryc. 96. Analiza bezpieczeŃstwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepoŹądane stopnia 3-4 (RD).



Ryc. 97. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).



Ryc. 98. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).



6.3.4 Drugie pierwotne nowotwory

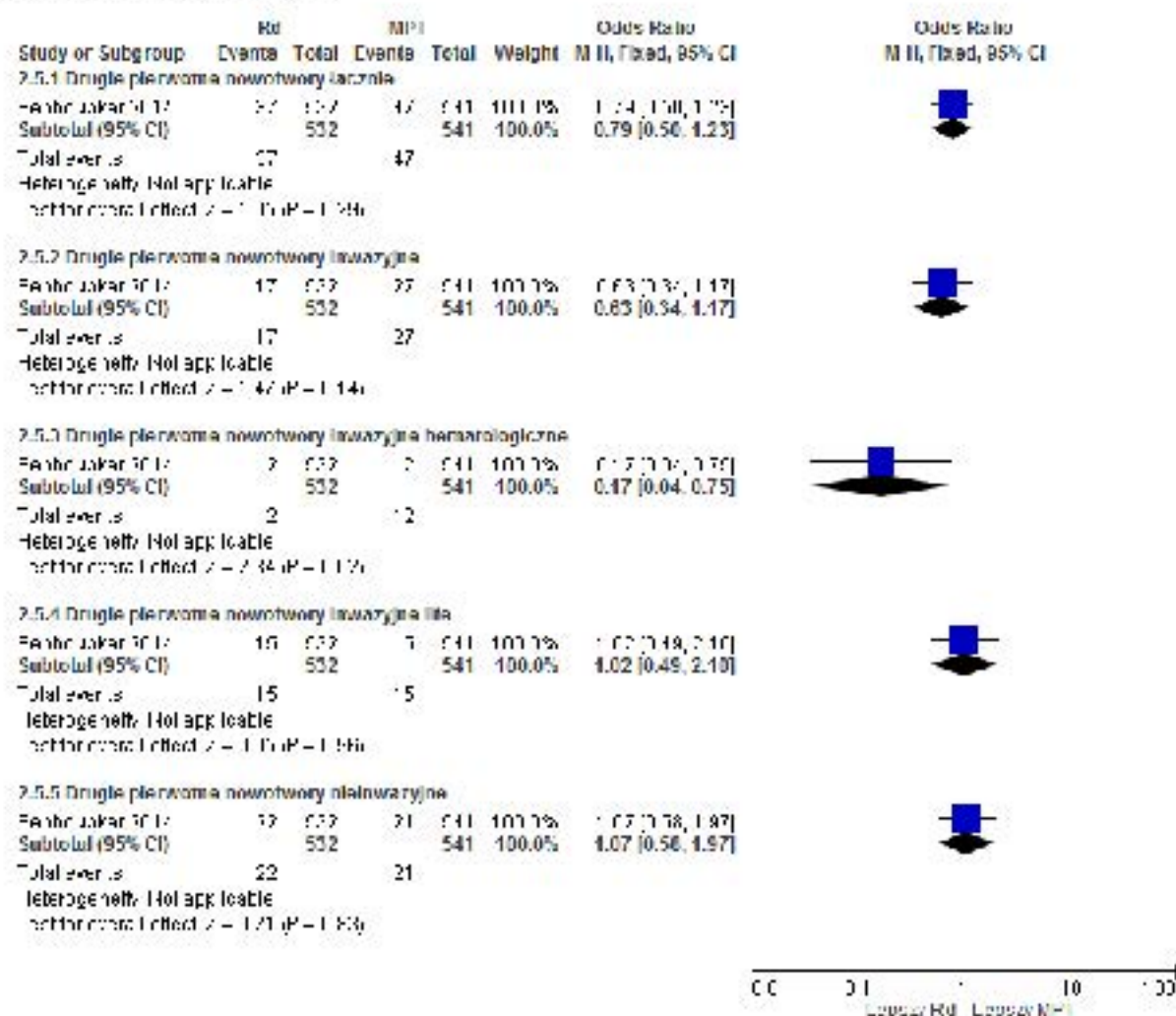
Drugie pierwotne nowotwory hematologiczne występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem niż w grupie chorych leczonych MPT (OR=0,17 [95%CI: 0,04; 0,75], p=0,02; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], p=0,007; NNH_{37 mies.}=na).

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

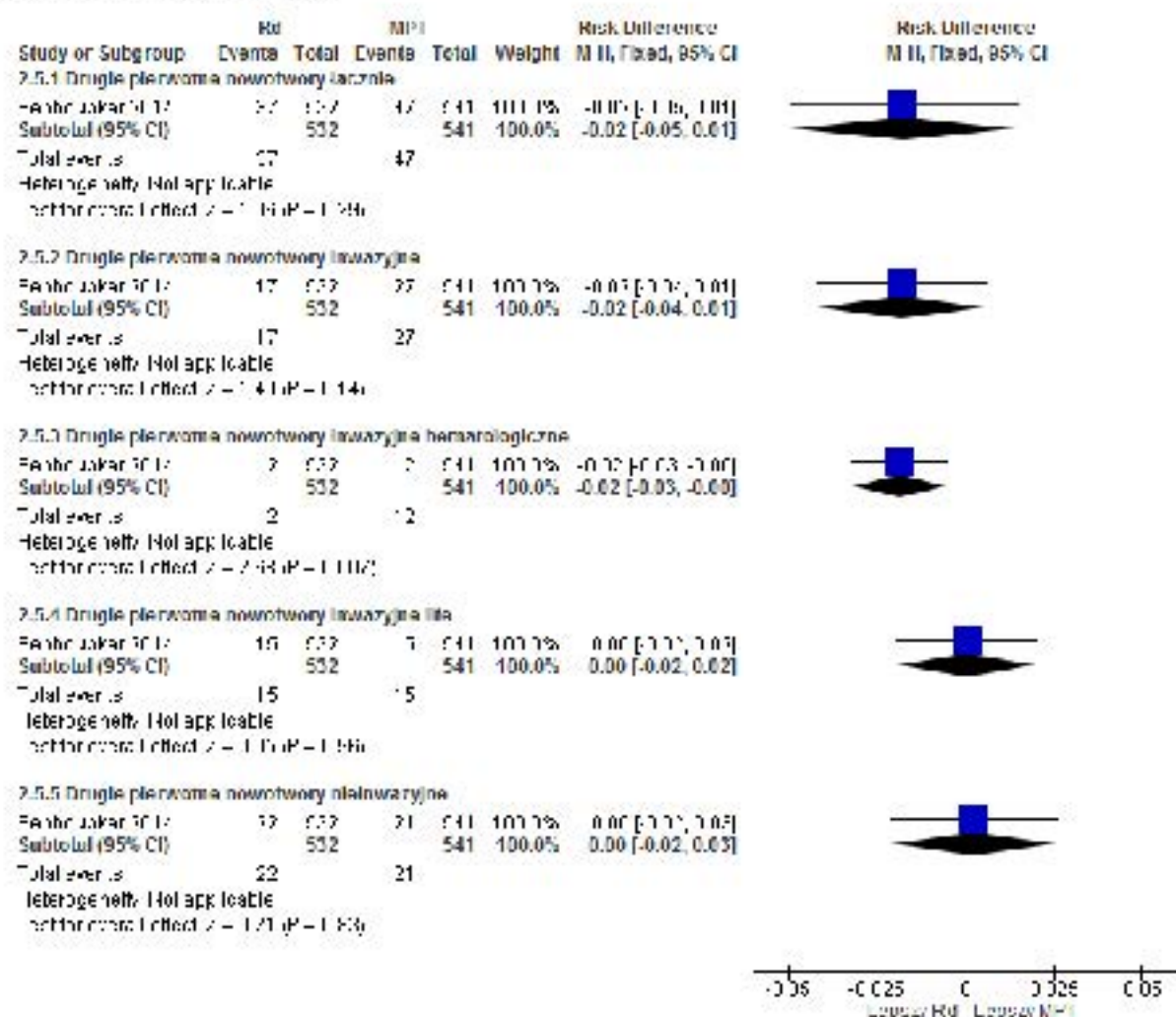
Tab. 107. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory.

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

Ryc. 99. Analiza bezpieczeŃstwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (OR).



Ryc. 100. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (RD).



Liczba zdarzeń drugich pierwotnych nowotworów

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

Tab. 108. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory - analiza liczby zdarzeń.

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

6.3.4.1 Przedłużona obserwacja

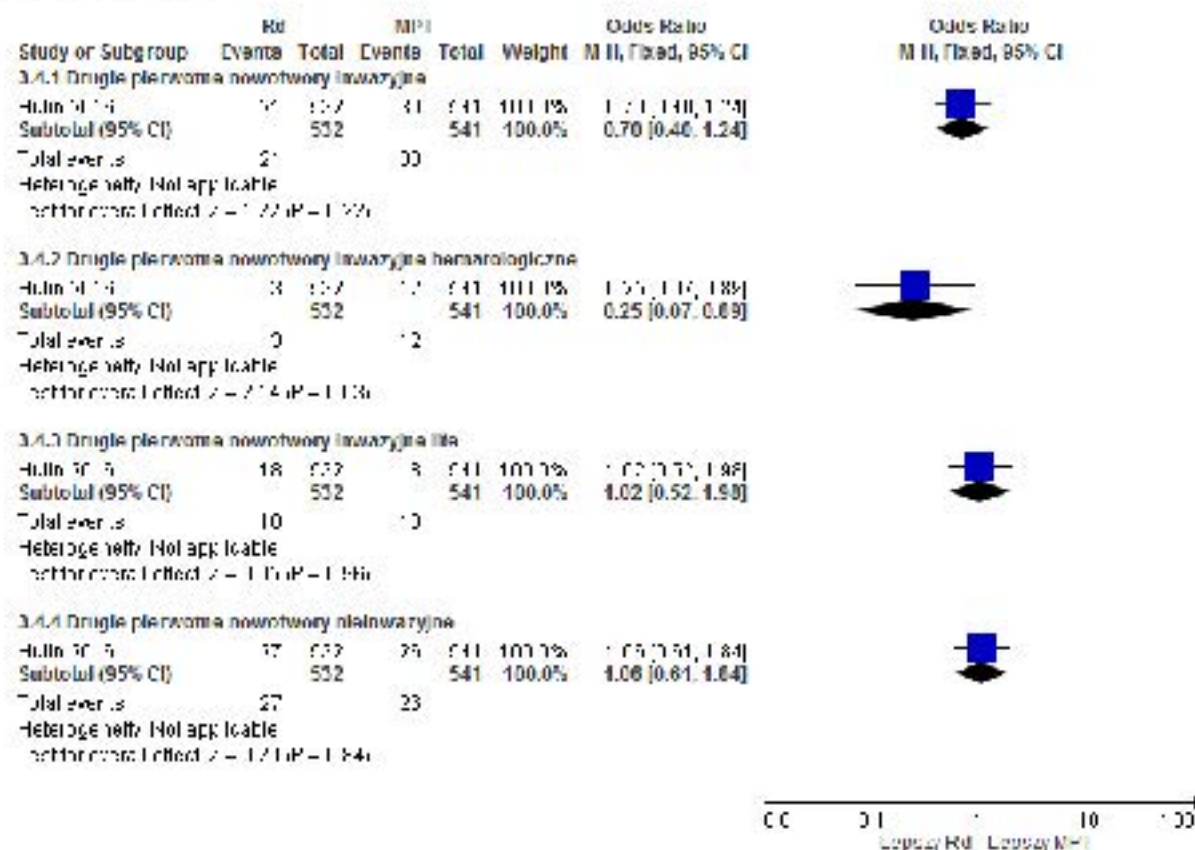
Przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki:

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

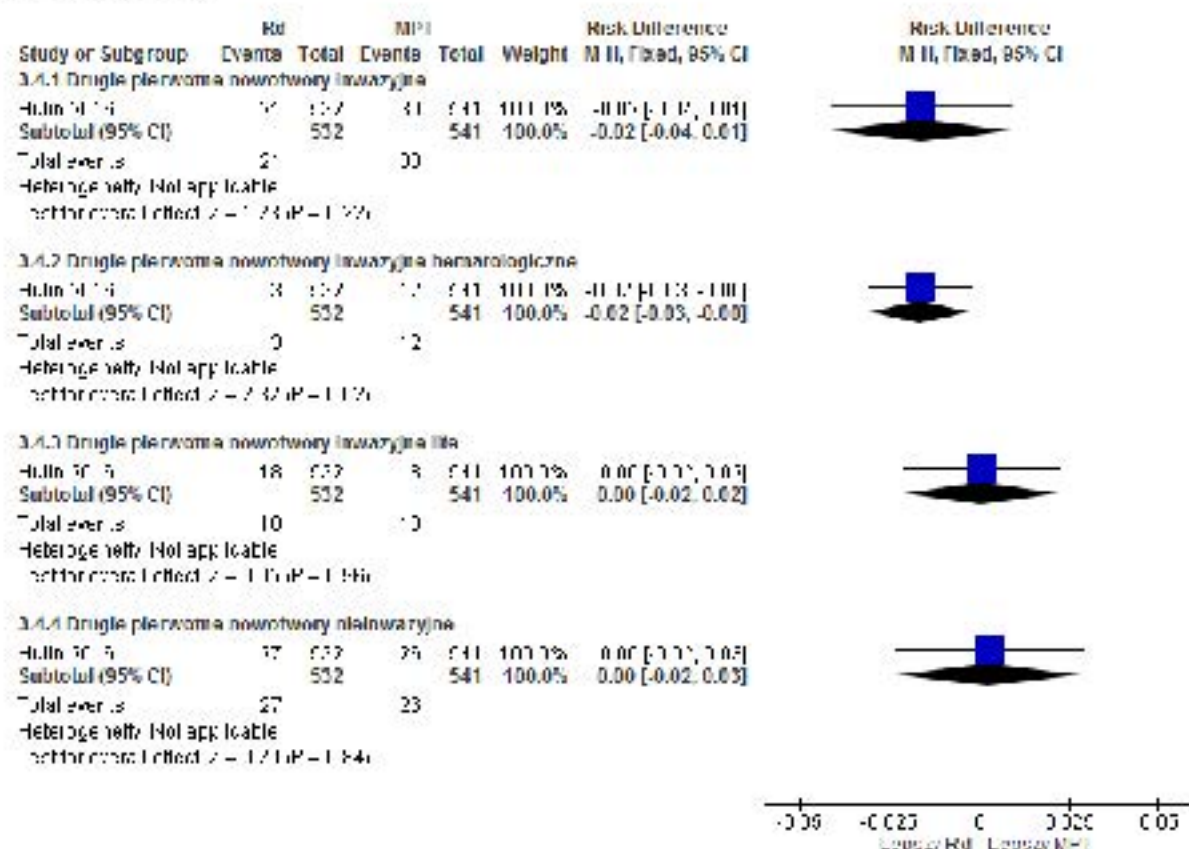
Tab. 109. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory.

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

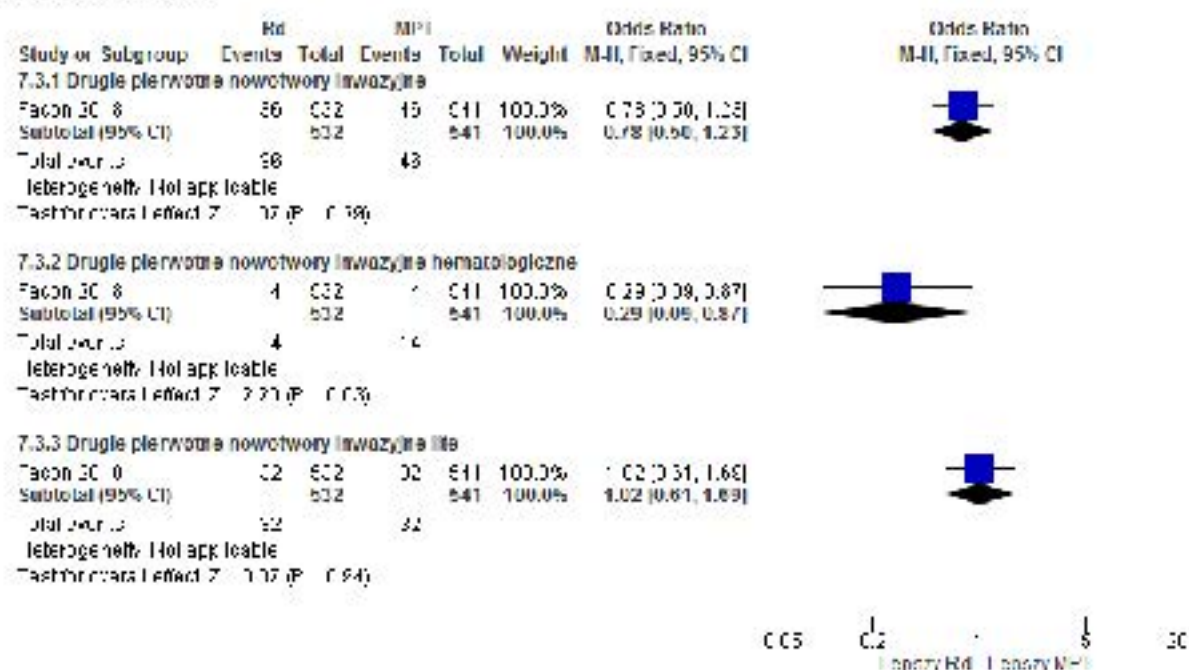
Ryc. 10f. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (OR).



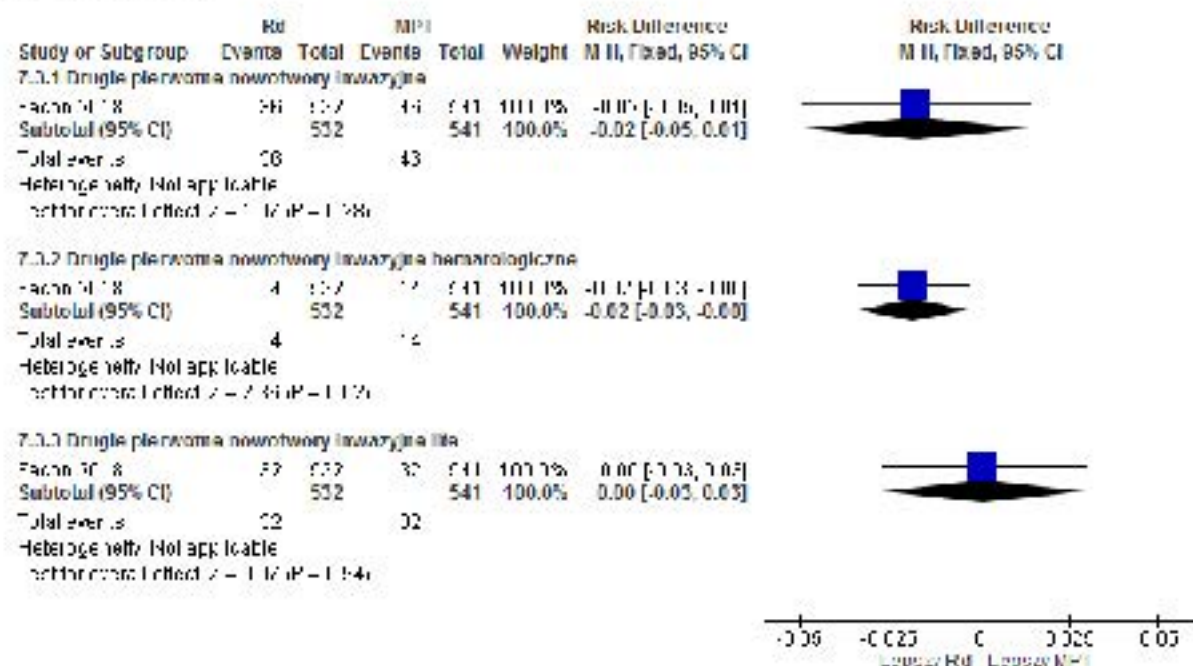
Ryc. 102. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (RD).



Ryc. 103. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (OR).



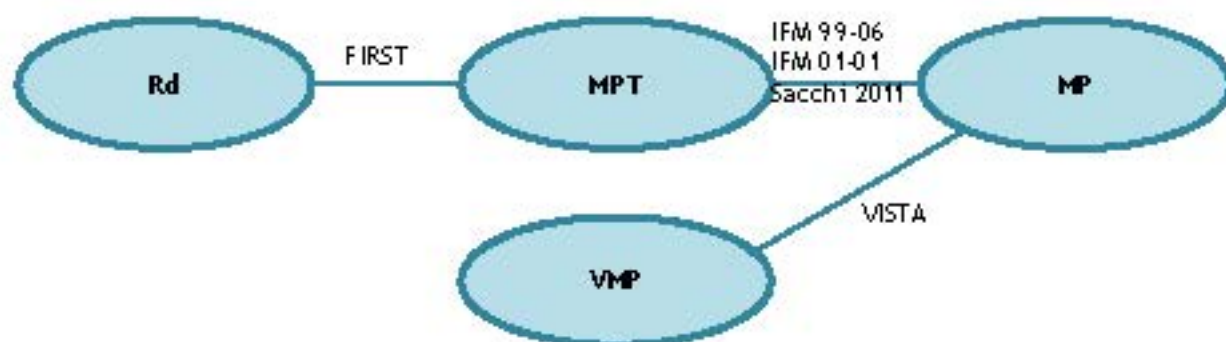
Ryc. 104. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (RD).



6.4 Rd vs VMP - porównanie pośrednie

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP. Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do analizy uniemożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego Rd vs VMP w zakresie bezpieczeństwa. Z tego względu w analizie przedstawiono porównanie bezpośrednio Rd vs Rd (SWOG S0777; patrz rozdz. 6.1) oraz porównanie Rd vs VMP (porównanie pośrednie poprzez badania Rd vs MPT [FIRST], MPT vs MP [IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011] oraz VMP vs MP [VISTA], zgodnie z poniższym schematem).

Ryc. 105. Schemat porównania pośredniego Rd z VMP.



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

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

Tab. 110. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim Rd vs VMP.

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

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

Tab. 111. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim Rd vs VMP - cd.

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

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

6.4.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

6.4.1.1 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (OR=4,83 [95%CI: 2,12; 11,04], $p<0,05$; RD=0,30 [95%CI: 0,17; 0,43], $p<0,05$), przy czym różnice mogą wynikać z różnej długości stosowania analizowanych schematów leczenia (schemat VMP - 9 cykli, schemat Rd stosowany do progresji choroby).

Tab. 112. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

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

6.4.2 Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4

6.4.2.1 Neutropenia

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

Tab. 113. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Neutropenia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs VMP OR [95% CI], p RD [95% CI], p
VMP MP	1	340 337	136 128	1,09 [0,80; 1,48], $p=ns$ 0,02 [-0,05; 0,09], $p=ns$	
MPT MP	3	301 363	104 68	2,74 [1,88; 3,98], $p<0,00001$ 0,18 [0,12; 0,25], $p<0,00001$	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs VMP OR [95% CI], p RD [95% CI], p
Rd	1	532	151	0,49 [0,38; 0,63], p<0,00001	1,23 [0,71; 2,13], p=ns
MPT		541	243	-0,17 [-0,22; -0,11], p<0,00001	-0,01 [-0,12; 0,10], p=ns

6.4.2.2 Anemia

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

Tab. 114. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Anemia.

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

6.4.2.3 Trombocytopenia

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

Tab. 115. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Trombocytopenia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs VMP OR [95% CI], p RD [95% CI], p
VMP MP	1	340 337	129 104	1,37 [0,996; 1,88], p=ns 0,07 [-0,001; 0,14], p=ns	
MPT MP	1	124 193	17 19	1,45 [0,72; 2,92], p=ns 0,04 [-0,04; 0,11], p=ns	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs VMP OR [95% CI], p RD [95% CI], p
Rd MPT	1	532 541	45 60	0,74 [0,49; 1,11], p=ns -0,03 [-0,06; 0,01], p=ns	0,78 [0,33; 1,87], p=ns -0,06 [-0,17; 0,05], p=ns

6.4.3 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4

6.4.3.1 Zapalenie płuc

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

Tab. 116. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zapalenie płuc.

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

6.4.3.2 Zakrzepica żył głębokich

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

Tab. 117. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zakrzepica żył głębokich.

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

6.4.3.3 Zaparcia

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

Tab. 118. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zaparcia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd vs VMP OR [95% CI], p RD [95% CI], p
VMP MP	1	340 337	2 0	4,99 [0,24; 104,23], p=ns 0,01 [-0,004; 0,02], p=ns	
MPT MP	3	301 363	43 15	3,35 [1,83; 6,11], p<0,0001 0,09 [0,05; 0,14], p<0,0001	
Rd MPT	1	532 541	12 29	0,41 [0,21; 0,81], p=0,01 -0,03 [-0,05; -0,01], p=0,008	0,28 [0,01; 6,55], p=ns 0,05 [-0,001; 0,10], p=ns

6.4.3.4 Neuropatia czuciowa

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

Tab. 119. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Neuropatia czuciowa.

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

6.5 VTD vs VMP - porównanie bezpośrednie

Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego schematów VTD i VMP na podstawie badania UPFRONT przedstawiono w poniższych tabelach. W badaniu UPFRONT analizowano zdarzenia niepożądane w całym okresie obserwacji, bez podziału na cykle 1-8 i 9-13.

Tab. 120. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	ZN łącznie, n (%)	ZN st. ≥ 3 łącznie, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)
UPFRONT				
VTD	158	153 (97)	138 (87)	67 (40)
WMP	163	151 (93)	135 (83)	65 (39)

Tab. 121. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - hematologiczne zdarzenia niepożądane.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Anemia, n (%)	Neutropenia, n (%)	Trombocytopeni a, n (%)	Anemia st. ≥ 3 , n (%)	Neutropenia st. ≥ 3 , n (%)	Trombocytopeni a st. ≥ 3 , n (%)
UPFRONT							
VTD	158	17 (11)	6 (4)	10 (6)	10 (6)	4 (3)	6 (4)
WMP	163	18 (11)	38 (23)	30 (18)	12 (7)	31 (19)	24 (15)

Tab. 122. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - zaburzenia układu pokarmowego.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Biegunka, n (%)	Zaparcia, n (%)	Nudności, n (%)	Biegunka st. ≥ 3 , n (%)	Zaparcia st. ≥ 3 , n (%)	Nudności st. ≥ 3 , n (%)
UPFRONT							
VTD	158	18 (11)	19 (12)	12 (8)	8 (5)	3 (2)	4 (3)
WMP	163	29 (18)	10 (6)	18 (11)	16 (10)	3 (2)	6 (4)

Tab. 123. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - infekcje.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Zapalenie płuc, n (%)	Półpasiec, n (%)	Zapalenie płuc st. ≥ 3 , n (%)	Półpasiec st. ≥ 3 , n (%)
UPFRONT					
VTD	158	12 (8)	9 (6)	10 (6)	4 (3)
WMP	163	10 (6)	10 (6)	10 (6)	5 (3)

Tab. 124. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - zaburzenia układu nerwowego.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Neuropatia obwodowa, n (%)	Zawroty głowy, n (%)	Neuropatia obwodowa st. ≥ 3 , n (%)	Zawroty głowy st. ≥ 3 , n (%)
UPFRONT					
VTD	158	95 (60)	18 (11)	43 (27)	13 (8)
WMP	163	77 (47)	5 (3)	32 (20)	1 (<1)

Lerafido mid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepowym przedmózgiem plazmocytozy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu autologicznego

Tab. 125. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.

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

Tab. 126. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - pozostałe zdarzenia niepożądane st. ≥3.

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

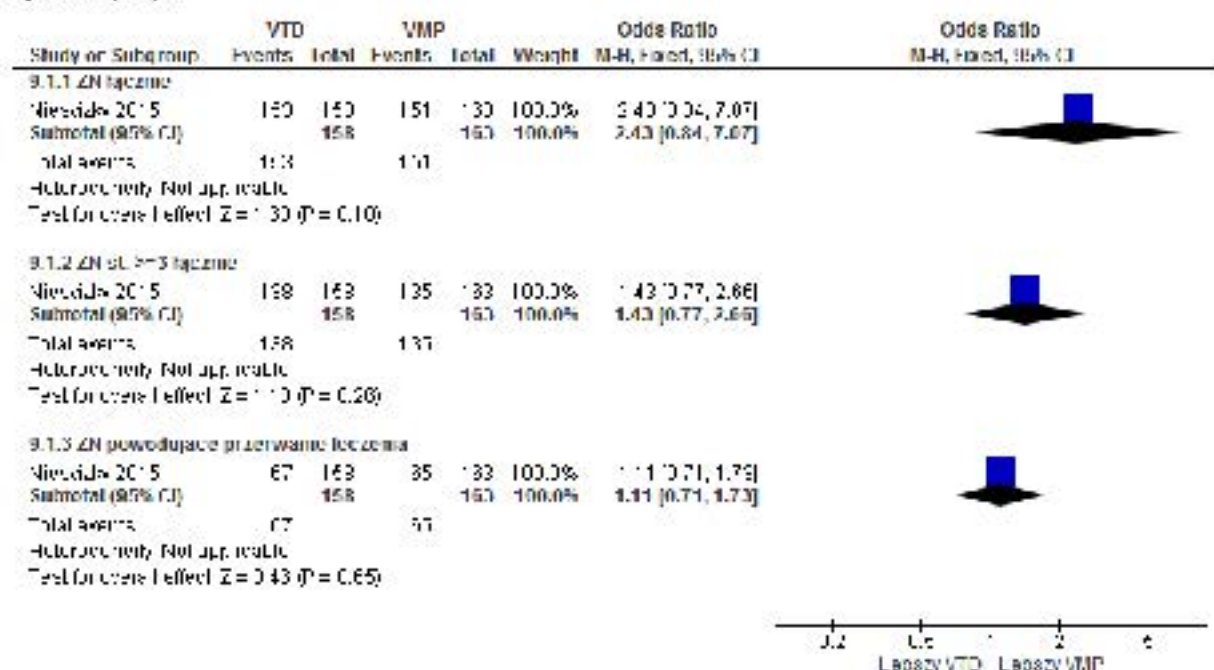
6.5.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach VTD i VMP (odpowiednio: OR=2,43 [95%CI: 0,84; 7,07], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns; NNH_{42,7 m²}=na; OR=1,43 [95%CI: 0,77; 2,66], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,03; 0,12], p=ns; NNH_{42,7 m²}=na; OR=1,11 [95%CI: 0,71; 1,73], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,08; 0,13], p=ns; NNH_{42,7 m²}=na).

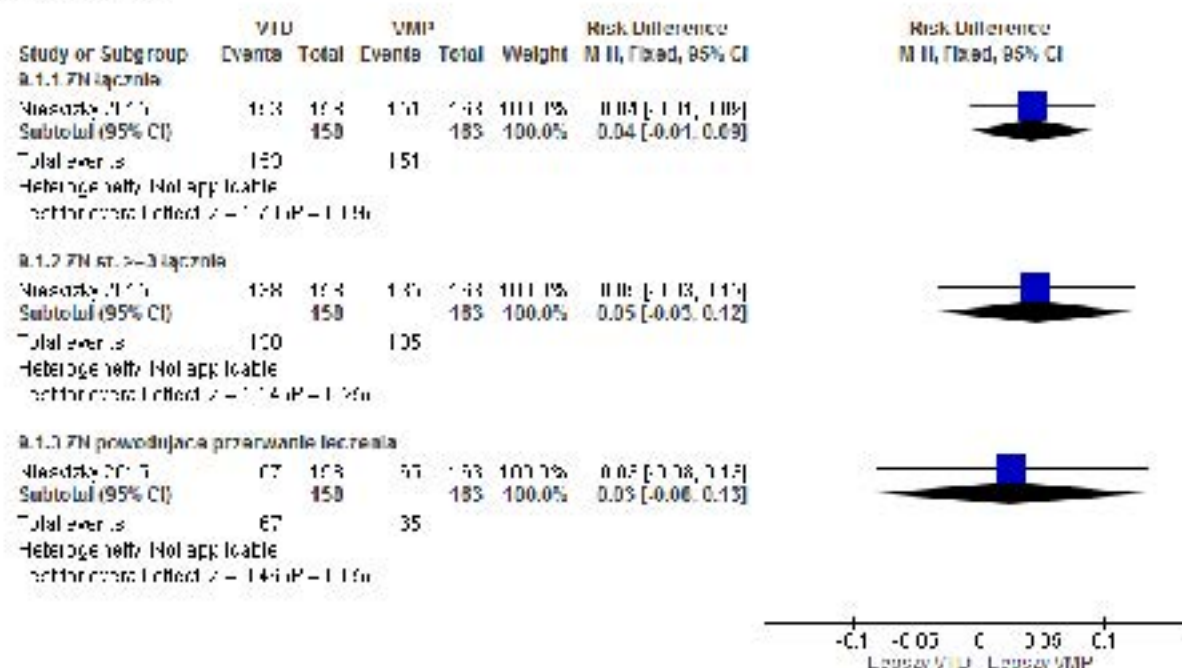
Tab. 127. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zdarzenia niepożądane łącznie.

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

Ryc. 106. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 107. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.5.2 Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Częstości występowania anemii zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia ≥ 3 były zbliżone w grupach VTD i VMP (odpowiednio: OR=0,97 [95%CI: 0,48; 1,96], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNH_{42,7 msc.}=na oraz OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,04], p=ns; NNH_{42,7 msc.}=na).

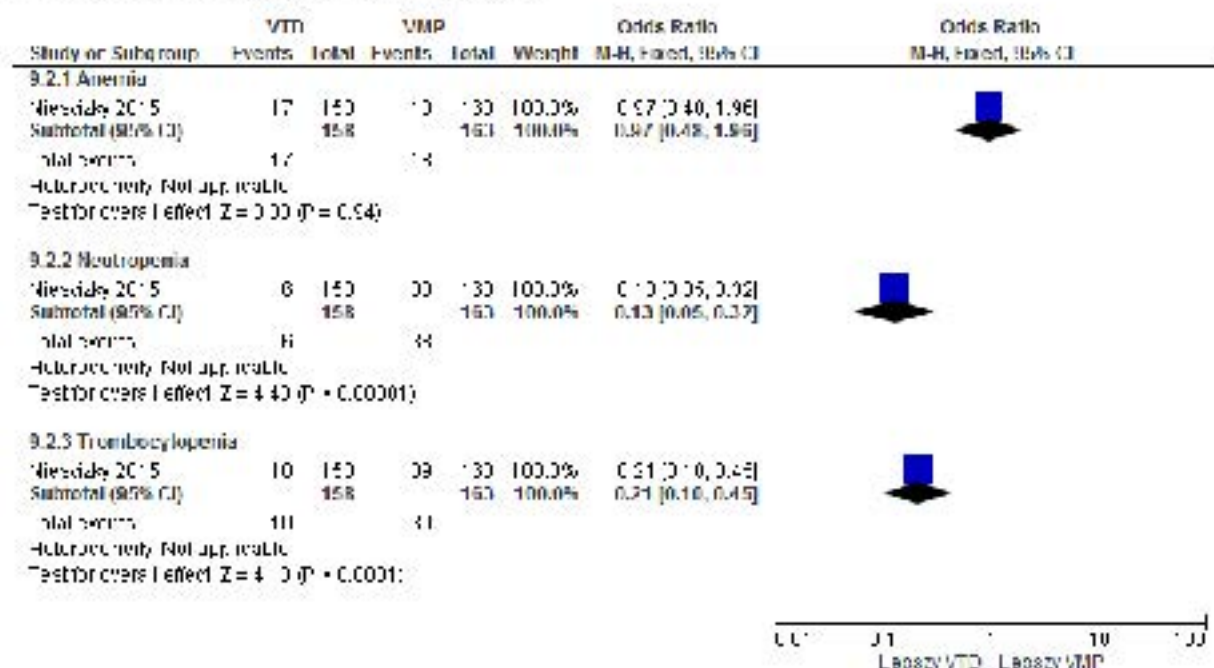
Neutropenia i trombocytopenia, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia ≥ 3 występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie chorych leczonych schematem VTD niż w grupie chorych leczonych VMP (neutropenia: OR=0,13 [95%CI: 0,05; 0,32], p<0,00001; RD=-0,20 [95%CI: -0,27; -0,12], p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

Tab. 128. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.

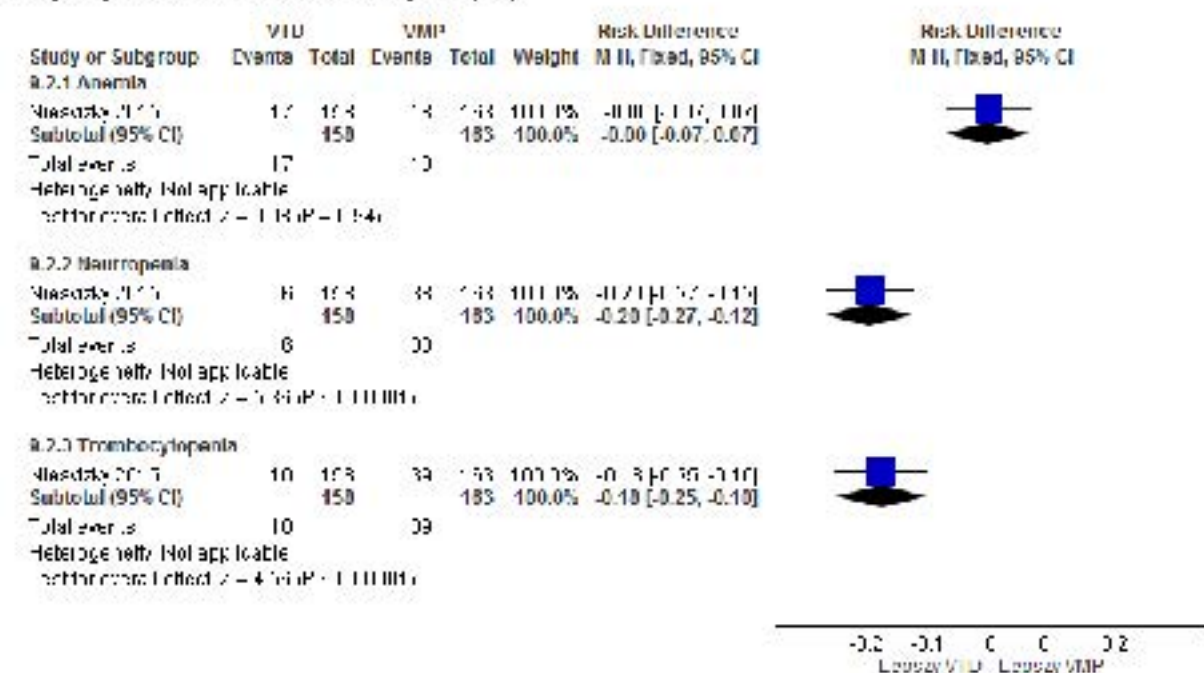
Punkt końcowy	Liczba badań	N.N.	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia							
Anemia	1	158/ 163	0,97 [0,48; 1,96]	ns	-0,003 [-0,07; 0,07]	ns	na
Neutropenia	1	158/ 163	0,13 [0,05; 0,32]	<0,0001	-0,20 [-0,27; -0,12]	<0,00001	na
Trombocytopenia	1	158/ 163	0,21 [0,10; 0,45]	<0,0001	-0,18 [-0,25; -0,10]	<0,00001	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N ₁	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3							
Anemia	1	158/163	0,85 [0,36; 2,03]	ns	-0,01 [-0,07; 0,04]	ns	na
Neutropenia	1	158/163	0,11 [0,04; 0,32]	<0,0001	-0,16 [-0,23; -0,10]	<0,00001	na
Trombocytopenia	1	158/163	0,23 [0,09; 0,58]	0,002	-0,11 [-0,17; -0,05]	0,0006	na

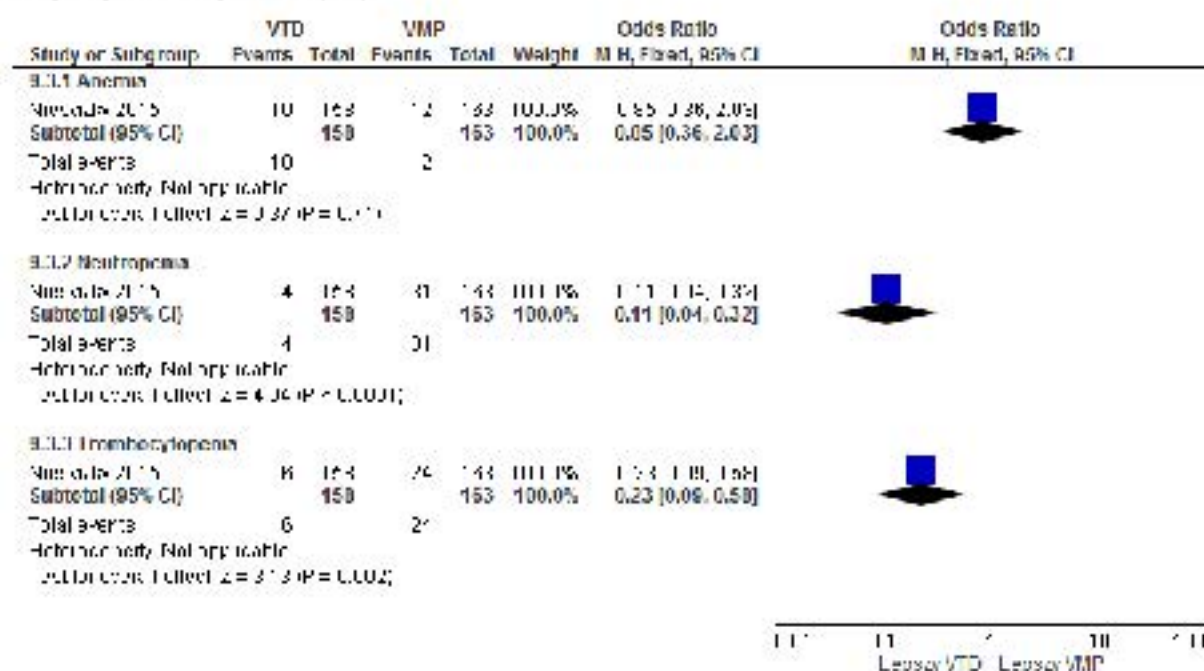
Ryc. 108. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).



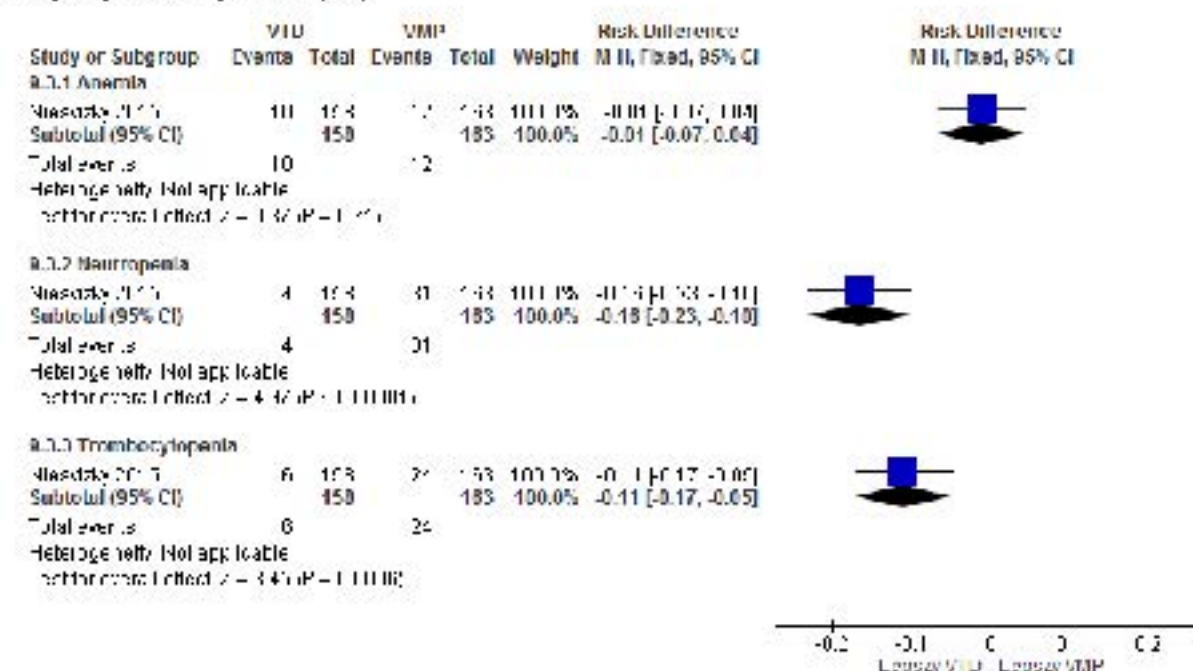
Ryc. 109. Analiza bezpieczenstwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepozadane niezaleznie od stopnia (RD).



Ryc. 110. Analiza bezpieczenstwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepozadane stopnia ≥3 (OR).



Ryc. 111. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).



6.5.3 Zaburzenia układu pokarmowego

Częstości występowania zaburzeń układu pokarmowego takich jak biegunka, zaparcia i nudności, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia ≥ 3 były zbliżone w grupach VTD i VMP (biegunka: OR=0,59 [95%CI: 0,32; 1,12], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,14; 0,01], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na; zaparcia: OR=2,09 [95%CI: 0,94; 4,65], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,004; 0,12], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na; nudności: OR=0,66 [95%CI: 0,31; 1,42], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,03], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na; biegunka stopnia ≥ 3 : OR=0,49 [95%CI: 0,20; 1,18], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,01], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na; zaparcia stopnia ≥ 3 : OR=1,03 [95%CI: 0,21; 5,19], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na; nudności stopnia ≥ 3 : OR=0,68 [95%CI: 0,19; 2,46], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na).

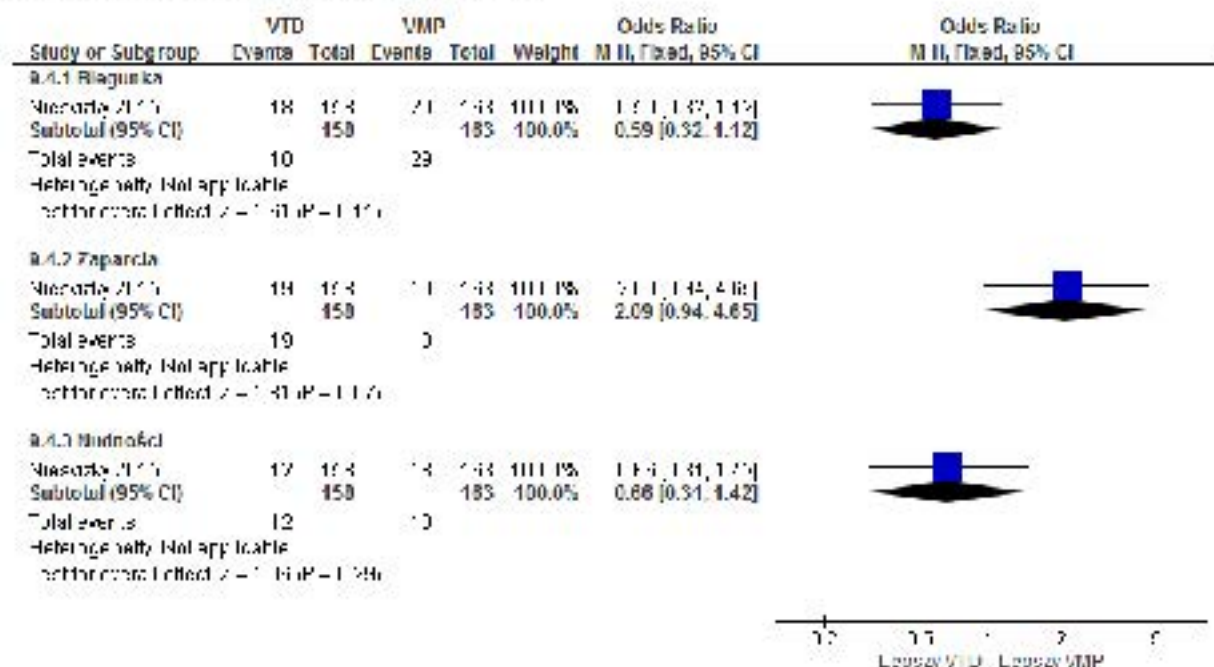
Tab. 129. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego.

Punkt końcowy	Liczba badań	N,N _x	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia							
Biegunka	1	158/163	0,59 [0,32; 1,12]	ns	-0,06 [-0,14; 0,01]	ns	na
Zaparcia	1	158/163	2,09 [0,94; 4,65]	ns	0,06 [-0,004; 0,12]	ns	na
Nudności	1	158/163	0,66 [0,31; 1,42]	ns	-0,03 [-0,10; 0,03]	ns	na
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3							
Biegunka	1	158/163	0,49 [0,20; 1,18]	ns	-0,05 [-0,10; 0,01]	ns	na
Zaparcia	1	158/163	1,03 [0,21; 5,19]	ns	0,001 [-0,03; 0,03]	ns	na

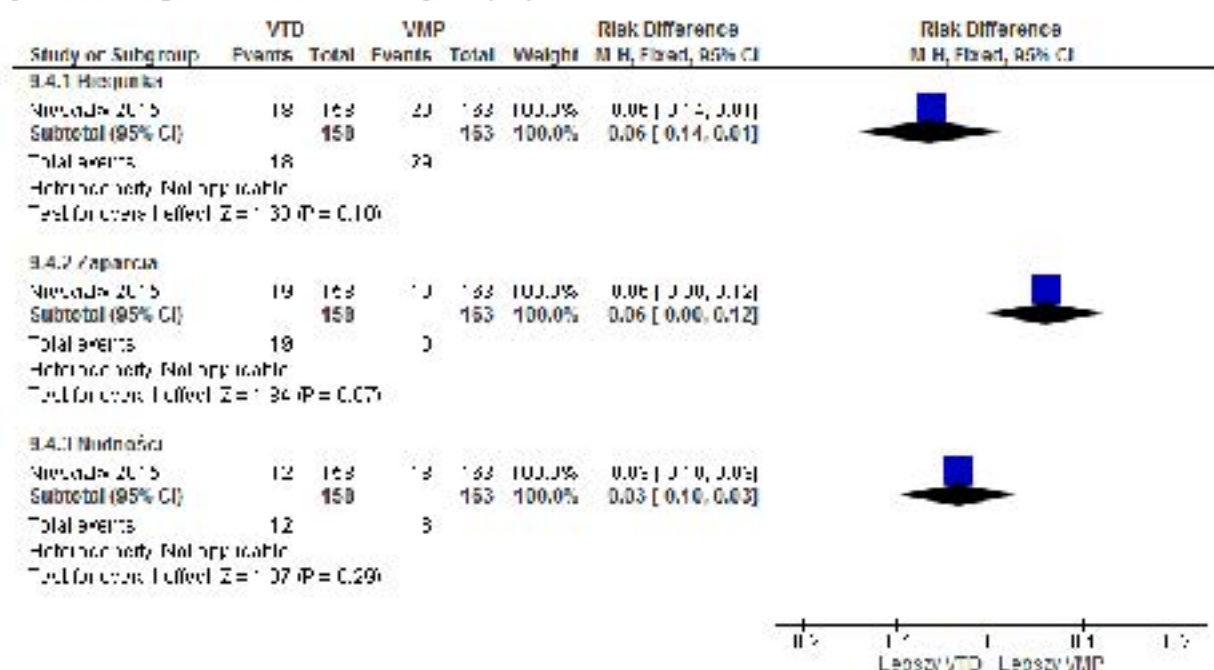
Lera lido mid (Revlini d^o) w skoja rzeniu z bortezomibem i deksa metazorenem w lezeniu doroslych droznych nielezionej uprednio szpica ktem plazmocytowym, ktorzy nie kwalifikuja sie do przeszezepu - analiza kliniczna

Punkt koncowy	Liczba badan	N.N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudnosci	1	158/163	0,68 [0,19; 2,46]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na

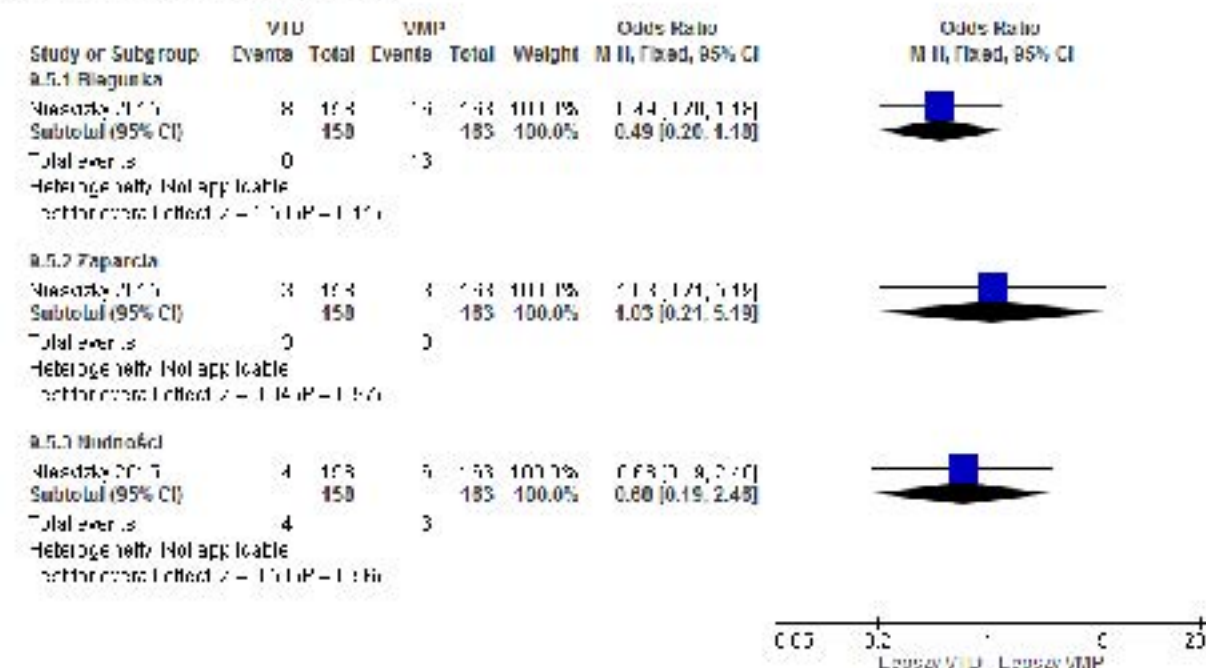
Ryc. 112. Analiza bezpieczenstwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia ukkladu pokarmowego niezaleznie od stopnia (OR).



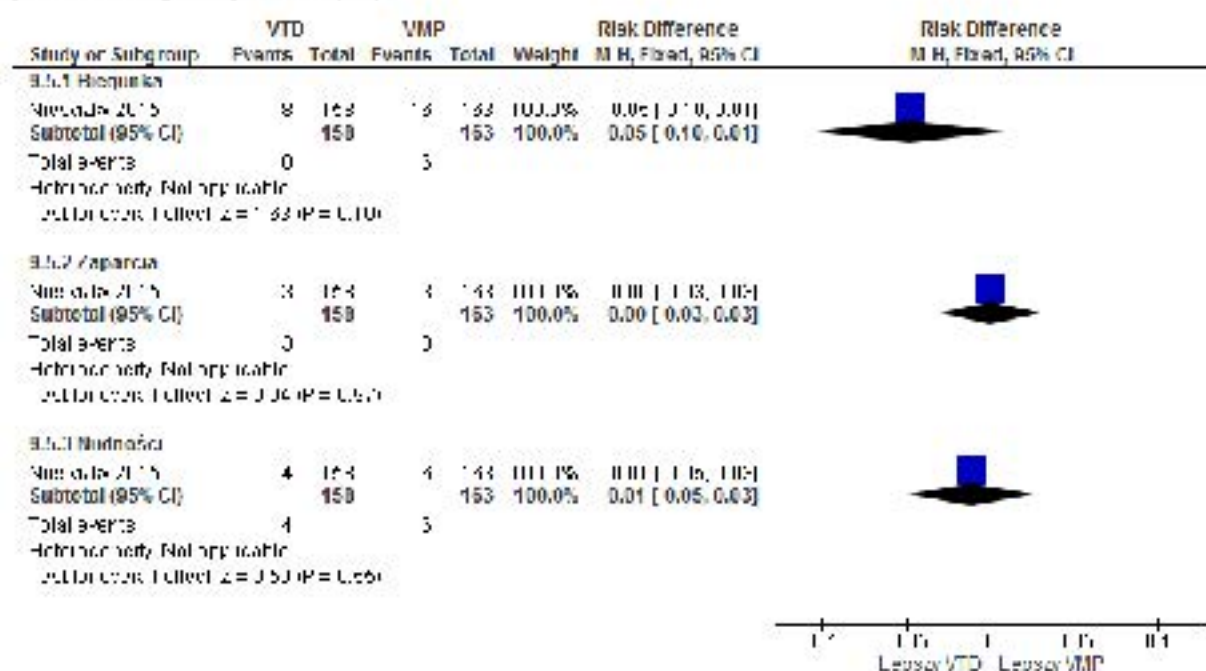
Ryc. 113. Analiza bezpieczenstwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia ukkladu pokarmowego niezaleznie od stopnia (RD).



Ryc. 114. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego stopnia ≥ 3 (OR).



Ryc. 115. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego stopnia ≥ 3 (RD).



6.5.4 Infekcje

Częstości występowania infekcji takich jak zapalenie płuc i półpasiec, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia ≥ 3 były zbliżone w grupach VTD i VMP (zapalenie płuc: OR=1,26 [95%CI: 0,53; 3,00], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNH_{42,7 mios.}=na; półpasiec: OR=0,92 [95%CI: 0,37; 2,34], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,06; 0,05], p=ns; NNH_{42,7 mios.}=na; zapalenie płuc stopnia ≥ 3 : OR=1,03 [95%CI: 0,42; 2,56], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,05; 0,05],

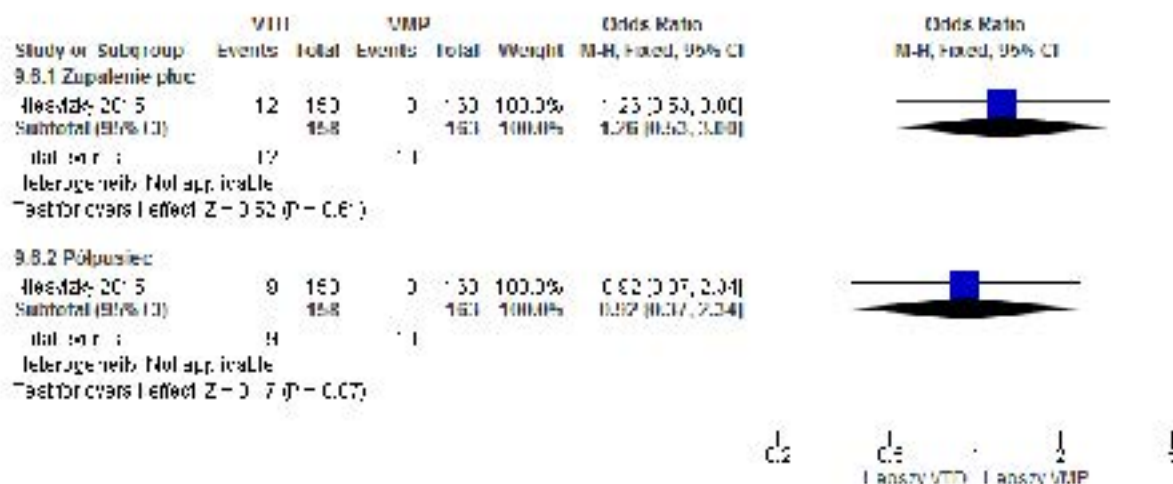
Lera lido mid (Revizija) w skloju rzeniu z bortezomibem i deksa metazo rem w lezeniu doroslych dro rydz ni elezonym uprednio szpiazkiem plaz mooytowym, ktory nie kwalifikuja sie do przeszezu - analiza kliniczna

p=ns; NNH_{42,7 mes.}=na; p6tpasiec stopnia ≥ 3 : OR=0,82 [95%CI: 0,22; 3,11], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; NNH_{42,7 mes.}=na).

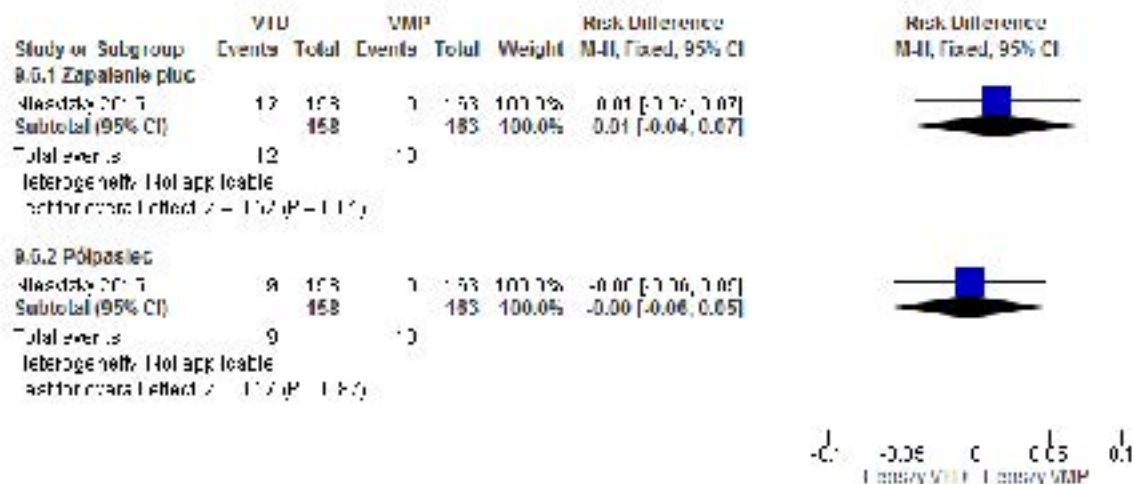
Tab. 130. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje.

Punkt koŃcowy	Liczba badaŃ	N/N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepoŃadane niezaleŃnie od stopnia							
Zapalenie płuć	1	158 / 163	1,26 [0,53; 3,00]	ns	0,01 [-0,04; 0,07]	ns	na
P6tpasiec	1	158 / 163	0,92 [0,37; 2,34]	ns	-0,004 [-0,06; 0,05]	ns	na
Zdarzenia niepoŃadane stopnia ≥ 3							
Zapalenie płuć	1	158 / 163	1,03 [0,42; 2,56]	ns	0,002 [-0,05; 0,05]	ns	na
P6tpasiec	1	158 / 163	0,82 [0,22; 3,11]	ns	-0,01 [-0,04; 0,03]	ns	na

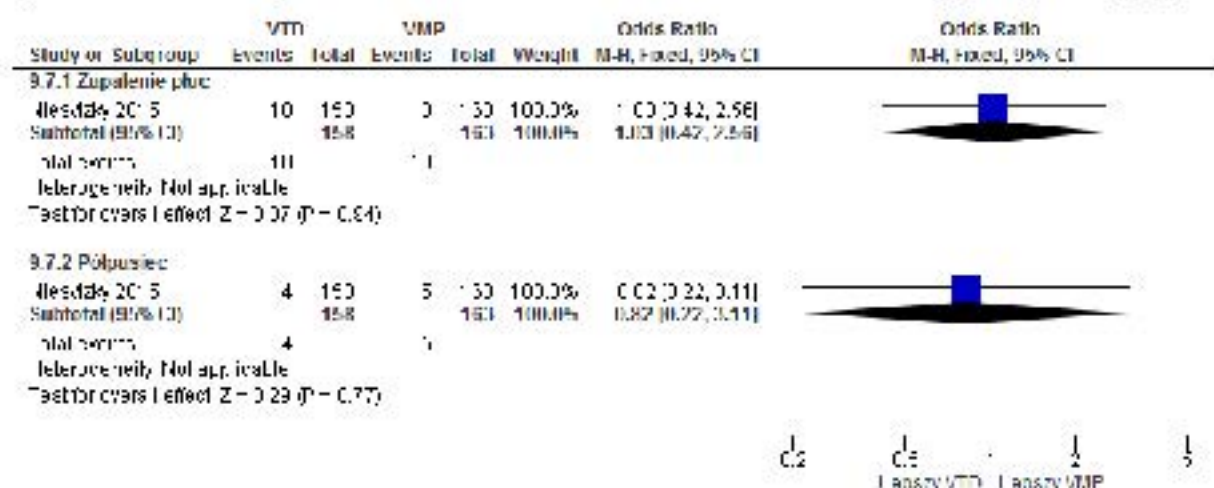
Ryc. 116. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje niezaleŃnie od stopnia (OR).



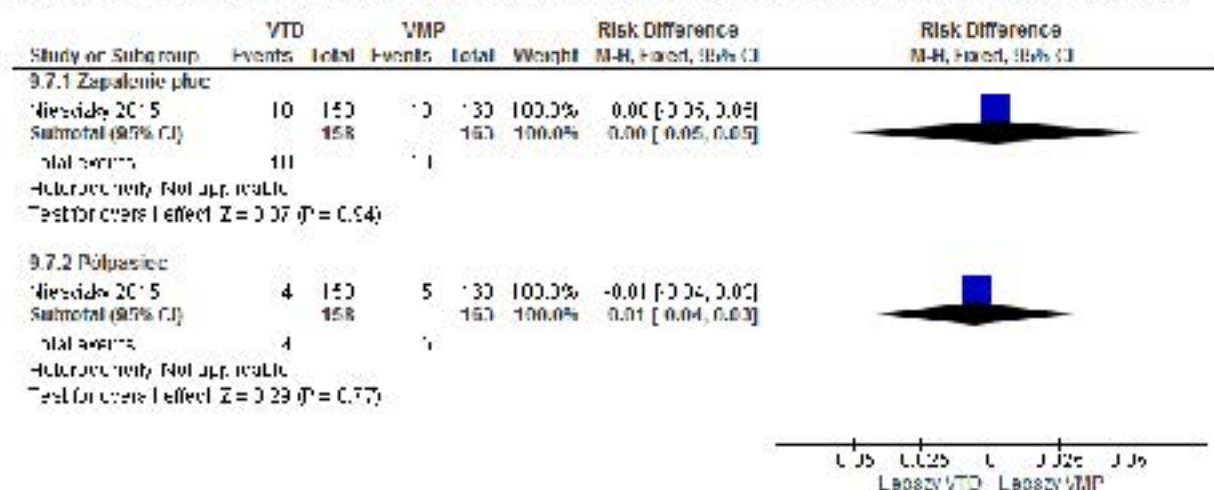
Ryc. 117. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje niezaleŃnie od stopnia (RD).



Ryc. 118. Analiza bezpieczeñstwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje stopnia ≥3 (OR).



Ryc. 119. Analiza bezpieczeñstwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje stopnia ≥3 (RD).



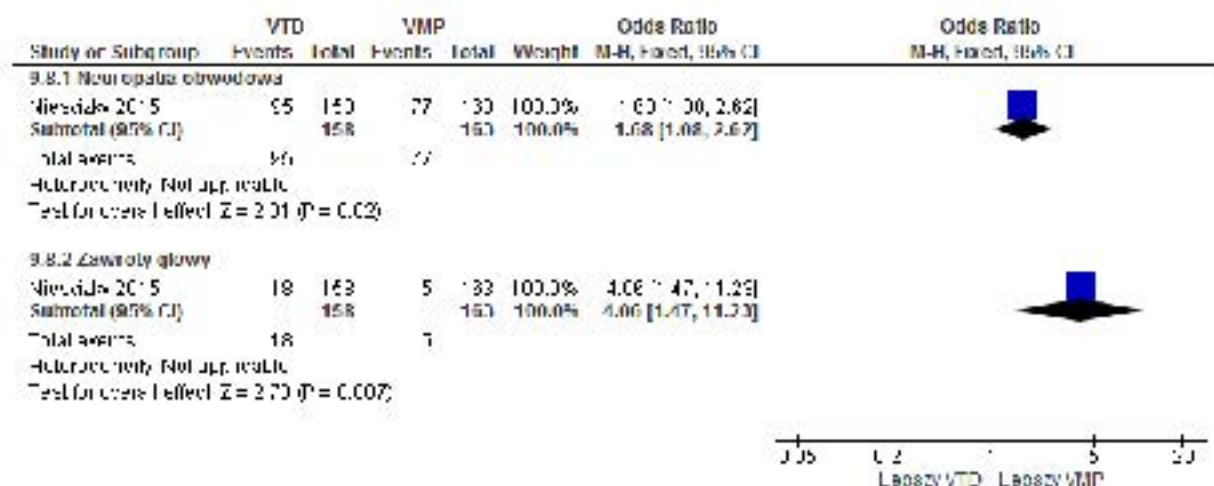
6.5.5 Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia układu nerwowego takie jak neuropatia obwodowa, zawroty głowy i neuropatia obwodowa stopnia ≥3 występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie chorych leczonych schematem VTD niż w grupie chorych leczonych VMP (neuropatia obwodowa: OR=1,68 [95%CI: 1,08; 2,62], p=0,02; RD=0,13 [95%CI: 0,02; 0,24], p=0,02; NNH_{42,7 mes.}=7 [95%CI: 4; 48]; zawroty głowy: OR=4,06 [95%CI: 1,47; 11,23], p=0,007; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,14], p=0,004; NNH_{42,7 mes.}=12 [7; 36]; zawroty głowy stopnia ≥3: OR=14,52 [95%CI: 1,88; 112,40], p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,12], p=0,0008; NNH_{42,7 mes.}=13 [95%CI: 8; 31]). Częstość występowania neuropatii obwodowej stopnia ≥3 była porównywalna w analizowanych grupach (OR=1,53 [95%CI: 0,91; 2,58], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,02; 0,17], p=ns; NNH_{42,7 mes.}=na).

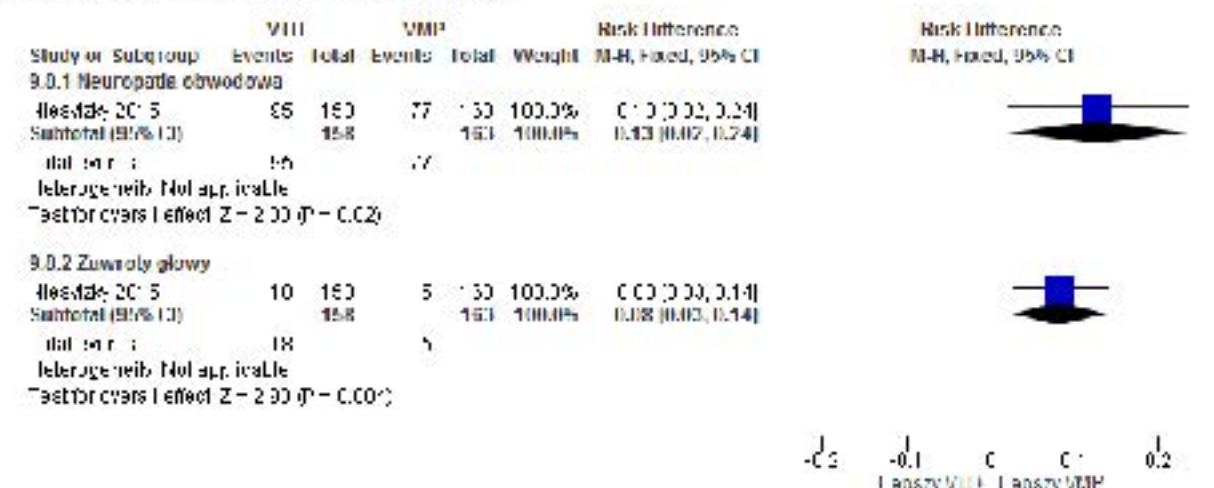
Tab. 131. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego.

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N ₁	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia							
Neuropatia obwodowa	1	158 / 163	1,68 [1,08; 2,62]	0,02	0,13 [0,02; 0,24]	0,02	7 [4; 48]
Zawroty głowy	1	158 / 163	4,06 [1,47; 11,23]	0,007	0,08 [0,03; 0,14]	0,004	12 [7; 36]
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3							
Neuropatia obwodowa	1	158 / 163	1,53 [0,91; 2,58]	ns	0,08 [-0,02; 0,17]	ns	na
Zawroty głowy	1	158 / 163	14,52 [1,88; 112,40]	0,01	0,08 [0,03; 0,12]	0,0008	13 [8; 31]

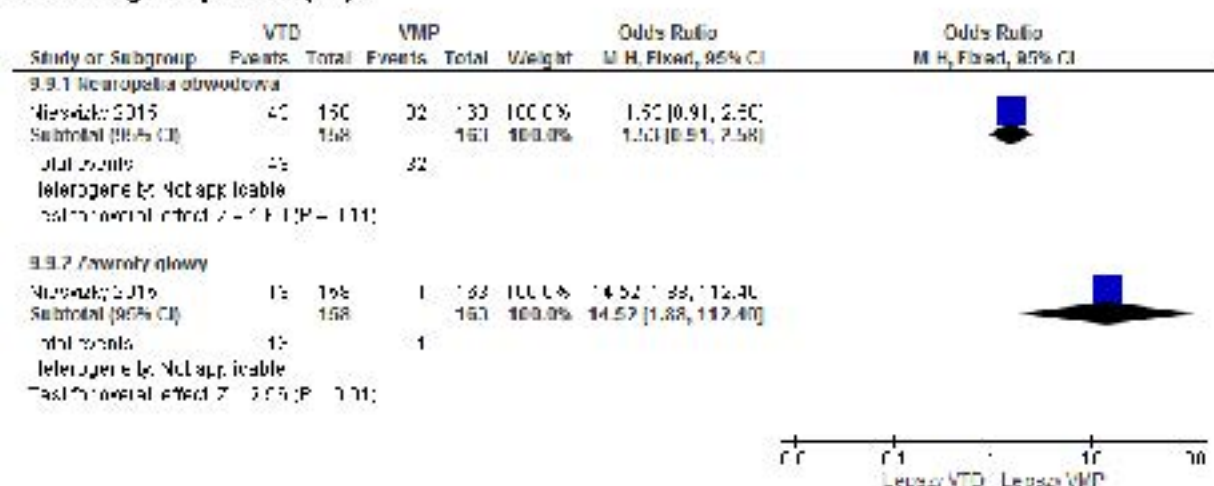
Ryc. 120. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego niezależnie od stopnia (OR).



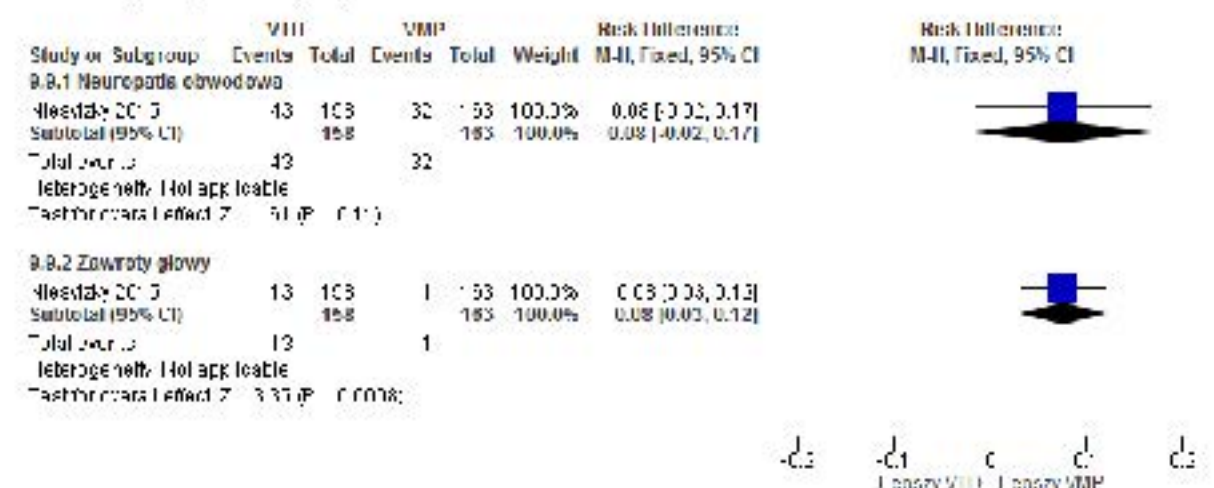
Ryc. 121. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego niezależnie od stopnia (RD).



Ryc. 122. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego stopnia ≥ 3 (OR).



Ryc. 123. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego stopnia ≥ 3 (RD).



6.5.6 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych obrzęk obwodowy występował z istotnie statystycznie większą częstością w grupie chorych leczonych schematem VTD niż w grupie chorych leczonych VMP (niezależnie od stopnia: OR=3,93 [95%CI: 1,92; 8,06], $p=0,0002$; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,23], $p<0,0001$; NNH_{42,7 mies.}=6 [95%CI: 4; 12] ; stopnia ≥ 3 : OR=10,95 [95%CI: 1,38; 86,54], $p=0,02$; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], $p=0,005$; NNH_{42,7 mies.}=17 [95%CI: 10; 57]).

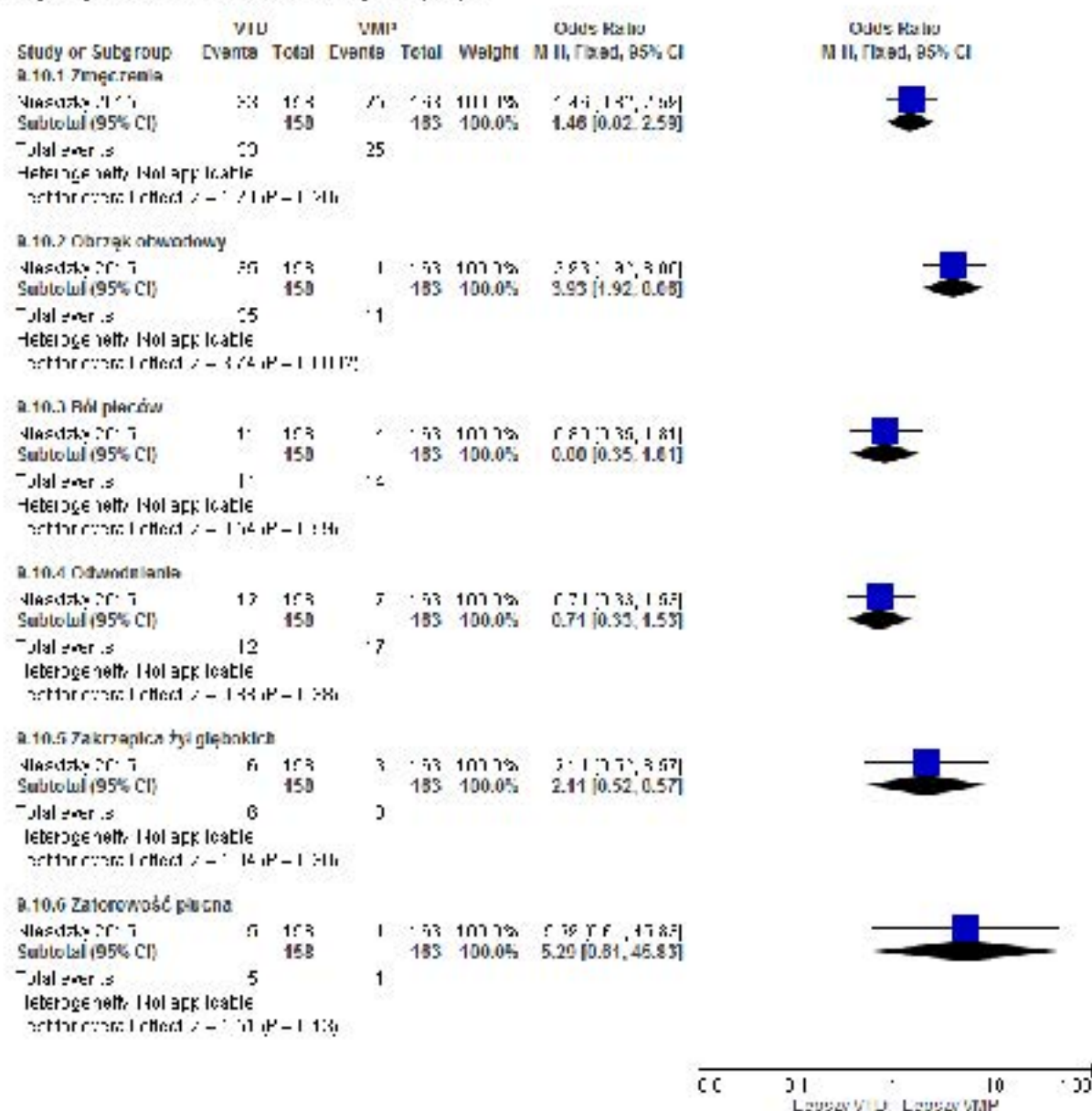
Tab. 132. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Liczba badań	N.N _k	OR[95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia							
Zmęczenie	1	158 / 163	1,46 [0,82; 2,59]	ns	0,06 [-0,03; 0,14]	ns	na
Obrzęk obwodowy	1	158 / 163	3,93 [1,92; 8,06]	0,0002	0,15 [0,08; 0,23]	<0,0001	6 [4; 12]

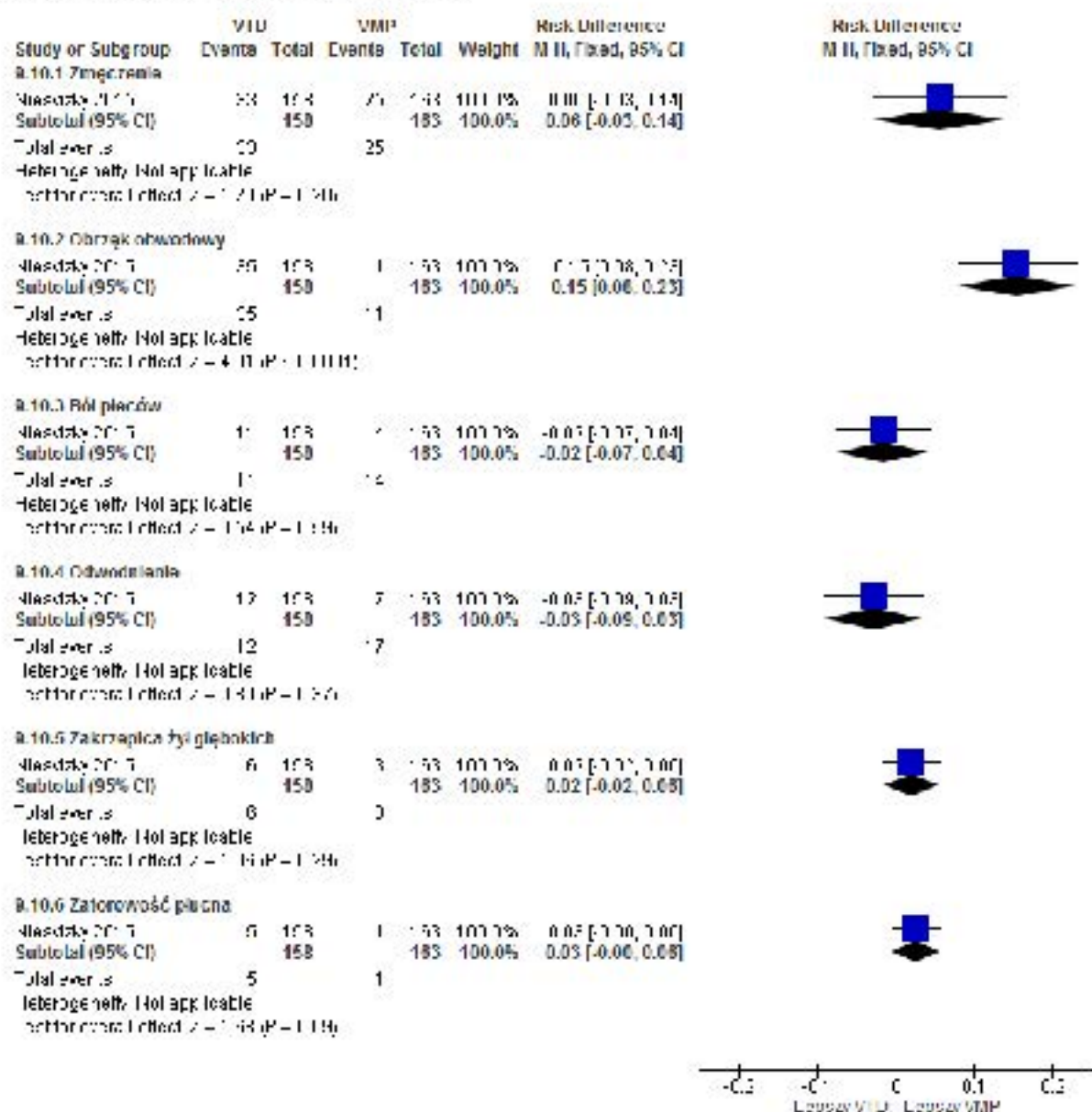
Lera lidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza kliniczna

Ból pleców	1	158/ 163	0,80 [0,35; 1,81]	ns	-0,02 [-0,07; 0,04]	ns	na
Odwodnienie	1	158/ 163	0,71 [0,33; 1,53]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	na
Zakrzepica żył głębokich	1	158/ 163	2,11 [0,52; 8,57]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
Zatorowość płucna	1	158/ 163	5,29 [0,61; 45,83]	ns	0,03 [-0,004; 0,06]	ns	na
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3							
Zmęczenie	1	158/ 163	1,58 [0,75; 3,31]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns	na
Obrzęk obwodowy	1	158/ 163	10,95 [1,38; 86,54]	0,02	0,06 [0,02; 0,10]	0,005	17 [10; 57]
Ból pleców	1	158/ 163	1,03 [0,35; 3,02]	ns	0,001 [-0,04; 0,05]	ns	na
Odwodnienie	1	158/ 163	1,03 [0,38; 2,82]	ns	0,002 [-0,05; 0,05]	ns	na
Zakrzepica żył głębokich	1	158/ 163	2,63 [0,50; 13,76]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zatorowość płucna	1	158/ 163	5,29 [0,61; 45,83]	ns	0,03 [-0,004; 0,06]	ns	na

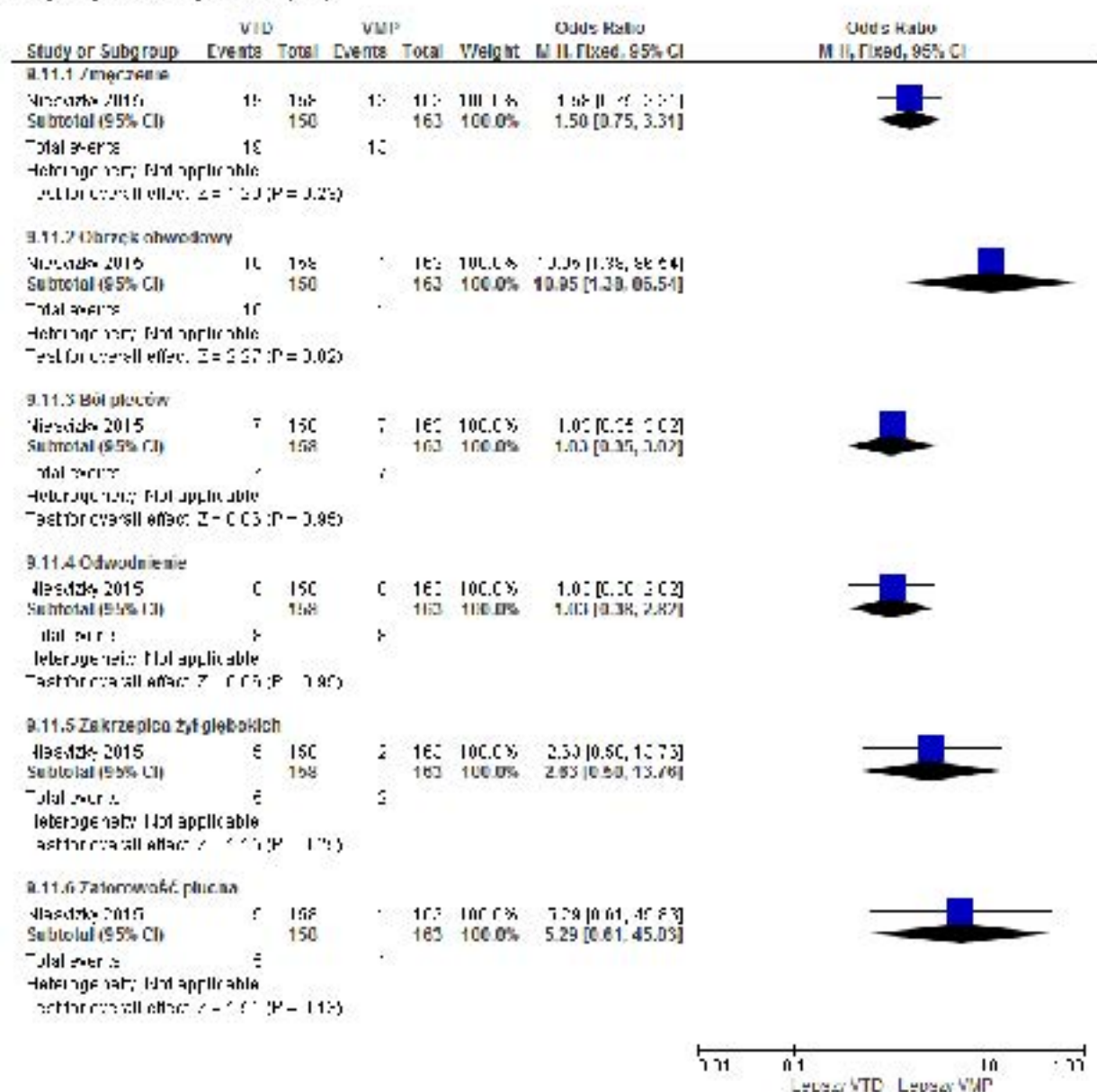
Ryc. 124. Analiza bezpieczeŃstwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepoŃądane niezaleŃnie od stopnia (OR).



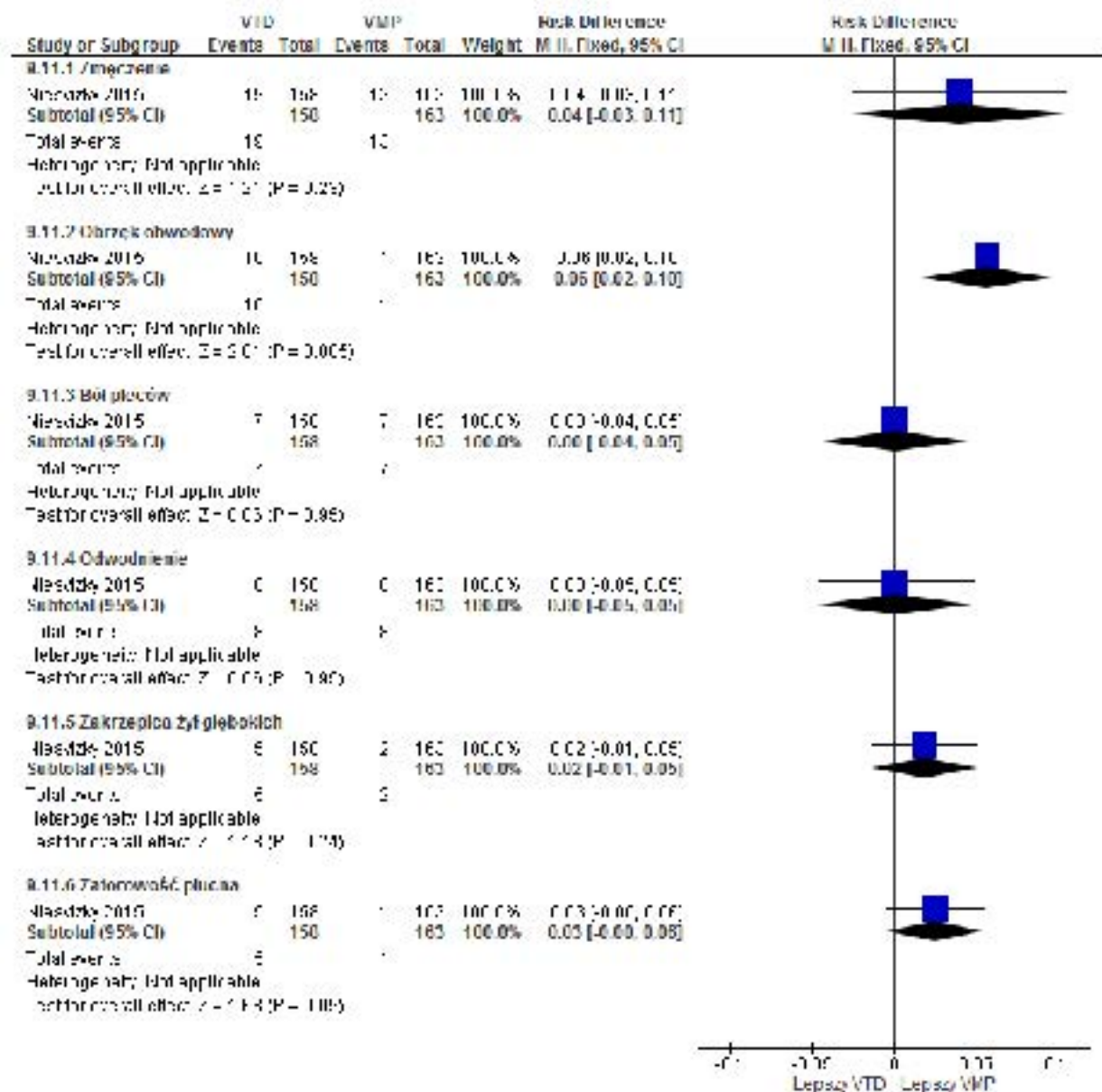
Ryc. 125. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).



Ryc. 126. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (OR).



Ryc. 127. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).



7 Analiza efektywności praktycznej

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 20 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM¹⁵/PRISMA¹⁶, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.8.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Zidentyfikowano 3 komunikaty dotyczące wystąpienia działań niepożądanych po stosowaniu lenalidomidu w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego nadane przez firmę Celgene do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.³⁸

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

lenalidomidu przy stosowaniu lenalidomidu w ramach zatwierdzonego wskazania. W celu objaśnienia ryzyka wystąpienia wtórnych pierwotnych nowotworów, dodano nowe ostrzeżenie w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL);

- o trwające obecnie badania, w których badany jest lenalidomid są kontynuowane zgodnie z planem oraz dodatkowo monitorowane pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu zostało ustalone jedynie dla stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia;
- dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem produktu Revlimid® (lenalidomid) przy innych czynnikach ryzyka (20 listopada 2012):
 - o u pacjentów leczonych jednocześnie lenalidomidem i deksametazonem odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrej niewydolności wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby i mieszanego cytolityczno/cholestatycznego zapalenia wątroby;
 - o lenalidomid jest wydalany przez nerki; u pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku w osoczu, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia ciężkich niepożądanych objawów hematologicznych lub ciężkiego uszkodzenia wątroby;
 - o mechanizm ciężkiego uszkodzenia wątroby wywoływanego lekami jest nieznany, jednak w niektórych przypadkach przebyte wirusowe zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz leczenie antybiotykami mogą stanowić czynniki ryzyka;
 - o należy monitorować czynność wątroby szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby, takimi jak paracetamol;
- dotyczący reaktywacji zakażenia wirusowego w związku ze stosowaniem produktu Revlimid® (lenalidomid) (26 października 2016):
 - o u niektórych pacjentów leczonych lenalidomidem zgłaszano występowanie reaktywacji zakażenia wirusowego, szczególnie u pacjentów z zakażeniem wirusem półpaśca lub zapalenia wątroby typu B (HBV) w wywiadzie;
 - o niektóre przypadki reaktywacji HBV prowadziły do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zgonem;
 - o przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B;
 - o pacjenci z dodatnim wynikiem zakażenia HBV powinni skonsultować się z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B;
 - o pacjenci z zakażeniem w wywiadzie powinni być dokładnie obserwowani w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym aktywnego zakażenia HBV, przez cały okres leczenia.

Doniesienia na temat zwiększonego ryzyka występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*) oraz zaburzeń czynności wątroby u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid), a także

ostrzeżenia dla chorych z zakażeniem wirusowym półpaśca i zapalenia wątroby typu B uwzględniono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).³⁹

8.2 Europejska Agencja Leków

W związku z podejrzeniem ryzyka występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP; European Medicines Agency, EMA)* ponownie przeprowadził ocenę korzyści i ryzyka stosowania lenalidomidu w zatwierdzonym wskazaniu i uznał, że stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny, jednak dokumenty dotyczące lenalidomidu powinny zostać zaktualizowane i uzupełnione o informację o potencjalnym ryzyku wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego podczas stosowania lenalidomidu.⁴⁰

8.3 Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki

7 maja 2012 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) opublikowała informację o zwiększonym ryzyku występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*), zwłaszcza białaczki, zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka Hodgkina, u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytozym leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid). Podstawą powyższego stwierdzenia były wyniki dodatkowej kompleksowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez FDA. Pierwsze doniesienia o potencjalnym ryzyku występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) i decyzji o przeprowadzeniu dodatkowej analizy bezpieczeństwa przez FDA opublikowano 8 kwietnia 2011 r. Ponadto, w 2008 r. podano, że po wprowadzeniu lenalidomidu na rynek obserwowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevens-Jonsona, toksycznej rozplywanej martwicy naskórka i rumienia wielopostaciowego.⁴¹

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report*⁴² prowadzonej przez EMA - dostęp 17.03.2020 r.

Tab. 133. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid (dane na marzec 2020).

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Nie sprecyzowano
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	11 953	197	5

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystapien zgloszona przez osoby wykonujace zawody medyczne	Liczba wystapien zgloszona przez osoby nie wykonujace zawodow medycznych	Nie sprecyzowano
Zaburzenia serca	7 850	428	3
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	78	3	1
Zaburzenia ucha i błędnika	841	217	1
Zaburzenia endokrynologiczne	293	15	0
Zaburzenia oka	2 663	194	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	15 794	520	3
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	26 189	1 267	15
Zaburzenia wątroby	1 635	73	2
Zaburzenia układu immunologicznego	2 282	218	2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	25 828	879	7
Zranienia, zacięcia i powiktania związane z procedurami	8 113	438	1
Nieprawidłowe wyniki badań	21 067	804	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6 421	231	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8 470	393	3
ChOROBY nowotworowe	14 524	789	7
Zaburzenia układu nerwowego	13 496	726	7
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	21	0	0
Problemy związane z produktem	86	6	0
Zaburzenia psychiczne	3 109	136	2
Zaburzenia nerek i układu moczowego	6 666	364	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	529	29	0
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpięcia	11 001	401	5
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 965	362	20
Sytuacje społeczne	145	14	0
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	289	8	0
Zaburzenia naczyniowe	10 166	415	3

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Nie sprecyzowano
łącznie	118 977	5 224	97

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid odnalezione w bazie *VigiAccess™*³ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 17.03.2020 r.

Tab. 134. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	17 841
Zaburzenia serca	9 975
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	126
Zaburzenia ucha i błędnika	1 946
Zaburzenia endokrynologiczne	459
Zaburzenia oka	4 629
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	26 045
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	54 706
Zaburzenia wątroby	2 045
Zaburzenia układu immunologicznego	3 735
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	32 910
Zranienia, zafucia i powiktania związane z procedurami	14 072
Nieprawidłowe wyniki badań	31 754
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	9 751
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	14 281
ChOROBY nowotworowe	21 051
Zaburzenia układu nerwowego	22 215
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	44
Problemy związane z produktem	185
Zaburzenia psychiczne	6 187
Zaburzenia nerek i układu moczowego	9 239
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	926
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	16 443
Zaburzenia skóry i tkanki podskónej	18 193
Sytuacje społeczne	366
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	811
Zaburzenia naczyniowe	13 396
łącznie	189 674

9 Ograniczenia

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

Jako komparatory dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu wybrano schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon; komparator główny), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon; komparator dodatkowy) oraz MPT (melfalan, prednizon, talidomid; komparator dodatkowy). Wybór komparatorów podyktowany był wytycznymi klinicznymi oraz częstością stosowania poszczególnych terapii w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich (schemat VMP u 45% chorych, schemat VTD u 21% chorych, schemat MPT u 12% chorych - zgodnie z opinią ekspertów klinicznych; patrz *Analiza problemów decyzyjnego*³⁷).

Do analizy włączono jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne, spełniające kryteria włączenia do przeglądu - badanie SWOG S0777. W badaniu tym porównywano bezpośrednio stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów VMP, MPT i VTD. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) jako komparator pośredni.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów MPT, VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem MPT było możliwe poprzez badania Rvd vs Rd (SWOG S0777) oraz Rd vs MPT (FIRST), natomiast ze schematem VMP - poprzez badania Rvd vs Rd (SWOG S0777), Rd vs MPT (FIRST), MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (MSTA). Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rvd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rvd vs VMP.

Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do analizy w większości uniemożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego Rvd vs MPT oraz Rvd vs VMP (możliwe było jedynie porównanie Rvd vs MPT w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem oraz drugich pierwotnych nowotworów). Z tego względu w analizie przedstawiono porównanie bezpośrednie Rvd vs Rd (badanie SWOG S0777) oraz uzupełniająco porównania Rd vs MPT (porównanie bezpośrednie na podstawie badania FIRST) i Rd vs VMP (porównanie pośrednie poprzez badania Rd vs MPT [FIRST], MPT vs MP [IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011] i VMP vs MP [MSTA]).

Mediana okresu obserwacji w badaniu SWOG S0777 wynosiła 55 miesięcy (publikacja Durie 2017²¹) lub 84 miesiące (publikacja Durie 2020³²). Mediany okresów obserwacji w pozostałych badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- FIRST: 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018);
- IFM 99-06: 36,8 miesiąca oraz 51,5 miesiąca;
- IFM 01-01: 47,5 miesiąca;
- Sacchi 2011: 30 miesięcy;
- VISTA: 16,3 miesiąca (publikacja Miguel 2008), 36,7 miesiąca (publikacja Mateos 2010), 60,1 miesiąca (publikacja Miguel 2013);
- UPFRONT: 42,7 miesiąca.

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach. W badaniu FIRST uwzględniono ramię, w którym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowano do progresji choroby, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Wszystkie badania włączone do analizy zostały przeprowadzone bez zaślepienia próby (badania otwarte lub brak danych o zaślepieniu). Warto zauważyć jednak, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie, również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników.

Ograniczenie przeprowadzonego porównania pośredniego R₀d vs VMP stanowią różnice w schematach leczenia MP w poszczególnych badaniach - pod względem długości cyklu (badanie Sacchi 2011: cykle 28-dniowe; pozostałe badania: cykle 42-dniowe) oraz dawkowania (melfalan: 0,20-0,25 mg/kg oraz 9 mg/m²; prednizon: 2 mg/kg oraz 60 mg/m²). Brak istotnej heterogeniczności potwierdzona statystyką (I² powyżej 70%) oraz zbliżone wyniki badań IFM 99-06, IFM 01-01 i Sacchi 2011 podnoszą jednak wiarygodność przeprowadzonej analizy.

We włączonych do analizy badaniach analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w 4 badaniach objęła wszystkich randomizowanych pacjentów (w badaniu SWOG S0777 - wszystkich pacjentów kwalifikujących się do badania). W pozostałych badaniach populację ITT zdefiniowano jako chorych, którzy otrzymali leczenie. W badaniu UPFRONT odpowiedź na leczenie oceniono u chorych, którzy otrzymali leczenie oraz mieli pomiar początkowy i co najmniej jeden późniejszy białka M. Bezpieczeństwo we wszystkich badaniach oceniono u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniu SWOG S0777 w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem było więcej kobiet i osób starszych niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (odpowiednio: odsetek kobiet 47% vs 37% oraz wiek ≥ 65 lat 48% vs 38%). W badaniu IFM 01-01 obserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetkach mężczyzn w obu grupach (38% w grupie MPT i 53% w grupie MP), natomiast w badaniu Sacchi 2011 - istotną statystycznie różnicę w stadium choroby wg Duriego i Salmona (stadium IIA-B 62% w grupie MPT i 42% w grupie MP). Poza wymienionymi różnicami proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Ograniczenie porównania pośredniego stanowią różnice w stosowanych kryteriach odpowiedzi na leczenie. W badaniach SWOG S0777, FIRST i VISTA stosowano kryteria

International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma, przy czym w badaniu VISTA ocena odpowiedzi na leczenie przy pomocy tych kryteriów została przeprowadzona jako analiza post hoc. W badaniu Sauchi 2011 odpowiedź na leczenie oceniano jedynie przy pomocy kryteriów *European Group for Blood and Marrow Transplantation*. W badaniach IFM 99-06 oraz IFM 01-01 stosowano kryteria odpowiedzi na leczenie zbliżone do kryteriów *International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*. Do porównania pośredniego Rvd vs VMP w zakresie odpowiedzi na leczenie włączono zatem badania SWOG S0777, FIRST, IFM 99-06, IFM 01-01 oraz VISTA.

W niniejszej analizie nie analizowano modyfikacji dawki oraz wyników w subpopulacjach chorych w zależności od ryzyka, wieku i uzyskanej odpowiedzi na leczenie. W przypadku badania UPFRONT nie analizowano danych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, z wyjątkiem danych dotyczących parametrów HR (nieдоступnych w publikacji głównej).

Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

10 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość opracowań wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

Do dnia 27 maja 2020 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd; badanie SWOG S0777) w populacji chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów MPT, VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem MPT było możliwe poprzez badania Rvd vs Rd (SWOG S0777) oraz Rd vs MPT (FIRST), natomiast ze schematem VMP - poprzez badania Rvd vs Rd (SWOG S0777), Rd vs MPT (FIRST), MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA). Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rvd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rvd vs VMP.

Badania SWOG S0777, FIRST i UPFRONT oceniono na 3 punkty w skali Jadad, badanie VISTA - na 2 punkty, natomiast badania IFM 99-06, IFM 01-01 i Sacchi 2011 - średnio na 2 punkty. Obniżona ocena wynika z braku zaślepienia próby (badania otwarte lub brak danych o zaślepieniu). Dodatkowo w 3 badaniach nie opisano metod randomizacji, zaś w 1 badaniu opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za niewystarczający. Należy zaznaczyć, że zaślepienie nie ma istotnego wpływu na obiektywną oceną punktów końcowych związanych z progresją i przeżyciem.

W badaniu SWOG S0777 wykazano, że stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem związane jest z istotnie statystycznie dłuższym niż stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem przeżyciem wolnym od progresji choroby (mediana PFS: 43 mies. [95%CI: 39; 52] vs 30 mies. [95%CI: 25; 39]; HR=0,712 [96%CI: 0,560; 0,906], p=0,0018) oraz istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem całkowitym (mediana OS: 75 mies. [95%CI: 65; nie osiągnięto] vs 64 mies. [95%CI: 56; nie osiągnięto]; HR=0,709 [95%CI: 0,524; 0,959], p=0,0125). Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji (mediana PFS: 41 mies. [95%CI: 33; 51] vs 29 mies. [95%CI: 24; 37]; HR=0,742 [96%CI: 0,594; 0,928], p=0,003) oraz przeżycia całkowitego (mediana OS: nie osiągnięto vs 69 mies. [95%CI: 58; 86]; HR=0,709 [96%CI: 0,543; 0,926], p=0,0114). Dodatkowo, w badaniu SWOG S0777 (publikacja Durie 2020 - przedłużona obserwacja: mediana okresu obserwacji 84 miesiące) w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z

deksametazonem odsetki chorych przeżywających po 4 latach (OR=1,74 [95%CI: 1,19; 2,55], p=0,04; RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,22], p=0,004; NNT_{34 mies.}=8 [95%CI: ; 5 25]).

Terapia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem była związana z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z terapią lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (ocena po 55 mies.: OR=1,75 [95%CI: 1,11; 2,76], p=0,02; ocena po 84 mies.: OR=2,49 [95%CI: 1,42; 4,37], p=0,001), jak również z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (ocena po 55 mies.: OR=2,03 [95%CI: 1,11; 3,73], p=0,02; ocena po 84 mies.: OR=2,32 [95%CI: 1,38; 3,91], p=0,002). Obserwowano istotnie statystycznie dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie (ocena po 55 mies.: mediana: 52 mies. [95%CI: 41; 70] vs 38 mies. [95%CI: 31; 48]; HR=0,695, p=0,0133; ocena po 84 mies.: mediana: 50 mies. [95%CI: 39; 58] vs 39 mies. [95%CI: 29; 49], p=0,0133).

Profil bezpieczeństwa obu schematów leczenia był porównywalny pod względem raportowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie. U chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem raportowano częściej niż u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem krwotok lub krwawienia (stopnia ≥ 3), zaburzeń neurologicznych (niezależnie od stopnia i stopnia ≥ 3), bólu (niezależnie od stopnia i stopnia ≥ 3), zaburzeń serca (niezależnie od stopnia), zaburzeń układu pokarmowego (niezależnie od stopnia i stopnia ≥ 3).

Po dopuszczeniu do obrotu lenalidomidu pojawiły się doniesienia o zwiększonym ryzyku występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*), zwłaszcza białaczki, zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka Hodgkina, u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid). Doniesienia te zostały potwierdzone przez FDA i EMA po przeprowadzeniu dodatkowych analiz bezpieczeństwa i opublikowane przez URPL.^{41,44,39} Ponadto na stronie internetowej URPL zidentyfikowano komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem produktu Revlimid® (lenalidomid) przy innych czynnikach ryzyka oraz dotyczący reaktywacji zakażenia wirusowego.³⁹

Zidentyfikowane zdarzenia niepożądane, zwłaszcza informacje o zwiększonym ryzyku występowania zaburzeń krwotocznych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń serca, układu pokarmowego i górnych dróg oddechowych, a także ostrzeżenia dotyczące wystąpienia drugich pierwotnych nowotworów i zaburzeń czynności wątroby są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL.³⁹ Należy podkreślić, że w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią stały element każdej skutecznej terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

Metaanaliza danych indywidualnych 6 383 chorych z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy brali udział w randomizowanych badaniach klinicznych (3 218 chorych z 8 badań dotyczących lenalidomidu niezależnie od schematu i 3 165 chorych z 10 badań nie dotyczących lenalidomidu), wykazała zwiększone częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów łącznie w grupach lenalidomidu w porównaniu do grup kontrolnych. Drugie pierwotne nowotwory łagodne występowały ze zbliżonymi częstościami. Zwiększone częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów łącznie były

spowodowane obserwowanymi większymi częstościami występowania nowotworów hematologicznych, głównie dla lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem stosowanym doustnie. Zgodnie z wnioskami autorów analizy, w kontekście obserwowanych korzyści ze stosowania lenalidomidu dotyczących przeżycia całkowitego, ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla lenalidomidu pozostaje pozytywny.^{44,45,46} Podobne wnioski zostały wyciągnięte przez *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP; *European Medicines Agency*).³⁹

Drugie pierwotne nowotwory w badaniu SWOG S0777 występowały ze zbliżoną częstością w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

Pośrednie porównanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz schematu MPT przeprowadzone na podstawie 2 badań (SWOG i FIRST) wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu Rvd w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,55 [95%CI: 0,41; 0,75], $p<0,05$) i przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,51 [95%CI: 0,39; 0,67], $p<0,05$) przy zbliżonych częstościach występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem (OR=1,01 [95%CI: 0,60; 1,70], $p=ns$) oraz drugich pierwotnych nowotworów (OR=0,74 [95%CI: 0,27; 2,03], $p=ns$).

Pośrednie porównanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i schematu VMP przeprowadzone na podstawie 6 badań (SWOG S0777, FIRST, IFM 99-06, IFM-01-01, Sacchi 2011, VISTA) wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77], $p<0,05$) i wolnego od progresji choroby (HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77], $p<0,05$).

Oszacowane w analizie skuteczności wyniki porównań pośrednich Rvd vs VMP i Rvd vs MPT potwierdzają wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej na podstawie 26 badań randomizowanych w opracowaniu wtórnym Ramasamy 2019,³⁴ w której wykazano przewagę lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w pierwszej linii (VMP, MPT; dla Rvd vs VMP: OS: 0,49 [95%CI: 0,31; 0,75], $p<0,05$; PFS: HR=0,51 [95%CI: 0,33; 0,76], $p<0,05$; dla Rvd vs MPT: OR: 0,56 [95%CI: 0,39; 0,78], $p<0,05$; PFS: 0,50 [95%CI: 0,37; 0,65], $p<0,05$).

Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do analizy uniemożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego Rvd vs VMP w zakresie bezpieczeństwa. Pośrednie porównanie schematu Rd ze schematem VMP w zakresie bezpieczeństwa wykazało istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u chorych leczonych lenalidomidem (OR=4,83 [95%CI: 2,12; 11,04], $p<0,05$), co może wynikać z małej liczby badań włączonych do porównania (3 badania: FIRST, IFM 01-01, VISTA; w badaniu IFM 01-01 obserwowano istotnie statystyczną różnicę na korzyść MPT: 42% vs 13%) oraz różnej długości stosowania analizowanych schematów leczenia. Wyniki metaanalizy sieciowej porównującej stosowanie lenalidomidu, bortezomibu i talidomidu na podstawie 9 badań fazy III wykazały jednak istotną statystycznie różnicę na korzyść Rd w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu do VMP (wyniki dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego, brak opisu szczegółowych metod).⁴⁷ Porównanie pośrednie wykazało zbliżone częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 takich jak neutropenia, anemia, trombocytopenia oraz zbliżone częstości zapalenia płuc stopnia 3-4 i zaporcia stopnia 3-4 w grupach Rd i VMP. Stosowanie

schematu Rd związane było z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania neuropatii czuciowej (OR=0,01 [95%CI: 0,0002; 0,12], $p < 0,05$).

Z uwagi na zbliżone wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania VTD vs VMP w badaniu UPFRONT oraz wykazane w metaanalizie sieciowej Sekine 2019²⁵ zbliżone wyniki dla porównań Rvd vs VMP i Rvd vs VTD dla tych punktów końcowych, można wnioskować o większej skuteczności lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem deksametazonem niż schematu VTD.

Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w dedykowanej populacji chorych. Istnieje jednak wiele badań, w których lenalidomid jest stosowany w różnych schematach terapeutycznych i w różnych populacjach chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku.

Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nieleczonym wcześniej szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych jest zalecany w wytycznych zarówno polskich (wytyczne Polskiej Unii Onkologii z 2020 r.³, wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku⁴⁸), jak i zagranicznych (wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 r.,⁷ wytyczne *Medical Scientific Advisory Group* z 2019 r.⁴⁹, wytyczne *European Society for Medical Oncology* z 2017 roku,⁵⁰ wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 roku,⁵¹ wytyczne *American Society of Clinical Oncology* oraz *Cancer Care Ontario* z 2019 roku⁵²).

11 Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 27 maja 2020 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd; badanie SWOG S0777) w populacji chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów MPT, VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem MPT było możliwe poprzez badania Rvd vs Rd (SWOG S0777) oraz Rd vs MPT (FIRST), natomiast ze schematem VMP - poprzez badania Rvd vs Rd (SWOG S0777), Rd vs MPT (FIRST), MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA). Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rvd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rvd vs VMP.

Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do analizy w większości uniemożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego Rvd vs MPT oraz Rvd vs VMP (możliwe było jedynie porównanie Rvd vs MPT w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem oraz drugich pierwotnych nowotworów). Z tego względu w analizie przedstawiono porównanie bezpośrednie Rvd vs Rd (badanie SWOG S0777) oraz uzupełniająco porównania Rd vs MPT (porównanie bezpośrednie na podstawie badania FIRST) i Rd vs VMP (porównanie pośrednie poprzez badania Rd vs MPT [FIRST], MPT vs MP [IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011] i VMP vs MP [VISTA]).

Rvd vs Rd

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) w porównaniu z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd), na podstawie badania SWOG S0777 wykazała:

- **w analizie skuteczności:**
 - w publikacji Durie 2017 (mediana okresu obserwacji 55 miesięcy) wykazano **istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji** w grupie chorych leczonych schematem Rvd w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych Rd (mediana PFS: 43 mies. [95%CI: 39; 52] vs 30 mies. [95%CI: 25; 39]; HR=0,712 [96%CI: 0,560; 0,906], p=0,0018);
 - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki - mediana PFS: 41 mies. [95%CI: 33; 51] vs 29 mies. [95%CI: 24; 37]; HR=0,742 [96%CI: 0,594; 0,928], p=0,003;
 - wykazano **istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego** w grupie chorych leczonych schematem Rvd w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych Rd (mediana OS: 75 mies. [95%CI: 65; nie

- osiągnięto] vs 64 mies. [95%CI: 56; nie osiągnięto]; HR=0,709 [95%CI: 0,524; 0,959], p=0,0125);
- przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki - mediana OS: nie osiągnięto vs 69 mies. [95%CI: 58; 86]; HR=0,709 [96%CI: 0,543; 0,926], p=0,0114;
 - o w badaniu SWOG S0777 (publikacja Durie 2020 - przedłużona obserwacja: mediana okresu obserwacji 84 miesiące) w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wykazano **istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem odsetki chorych przeżywających po 4 latach** (OR=1,74 [95%CI: 1,19; 2,55], p=0,04; RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,22], p=0,004; NNT_{34 mies.}=8 [95%CI: ; 5 25]);
 - o w badaniu SWOG S0777 obserwowano **istotnie statystycznie większe odsetki chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie**, w tym całkowitą odpowiedź na leczenie, w grupie chorych leczonych schematem Rvd:
 - publikacja Durie 2017, mediana okresu obserwacji 55 mies.: ogólna odpowiedź na leczenie: OR=1,75 [95%CI: 1,11; 2,76], p=0,02; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,01; NNT_{55 mies.}=11 [95%CI: 6; 50]; całkowita odpowiedź na leczenie: OR=2,03 [95%CI: 1,11; 3,73], p=0,02; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,02; NNT_{55 mies.}=14 [95%CI: 8; 83];
 - publikacja Durie 2020, mediana okresu obserwacji 84 mies., ogólna odpowiedź na leczenie: OR=2,49 [95%CI: 1,42; 4,37], p=0,001; RD=0,11 [95%CI: 0,05; 0,18], p=0,001; NNT_{84 mies.}=9 [95%CI: 6; 22]; całkowita odpowiedź na leczenie: OR=2,32 [95%CI: 1,38; 3,91], p=0,002; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,001; NNT_{84 mies.}=9 [95%CI: 6; 21];
 - o dla okresu obserwacji 55 miesięcy (mediana, publikacja Durie 2017) bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie występowała częściej w grupie Rvd, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (OR=1,26 [95%CI: 0,82; 1,95], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,13], p=ns; NNT_{55 mies.}=na).
 - wyniki przedłużonej obserwacji (mediana okresu obserwacji 84 mies., publikacja Durie 2020) wykazały istotnie statystycznie większe odsetki chorych, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie w grupie chorych leczonych schematem Rvd (OR=1,48 [95%CI: 1,00; 2,17], p=0,0475; RD=0,10 [0,002; 0,19], p=0,046; NNT_{84 mies.}= 11 [95%CI: 6; 587]);
 - o częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie były zbliżone pomiędzy grupami Rvd i Rd (OR=0,93 [95%CI: 0,63; 1,37], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,11; 0,07], p=ns; NNT_{55 mies.}=na);
 - wyniki przedłużonej obserwacji (mediana okresu obserwacji 84 mies., publikacja Durie 2020) wykazały istotnie statystycznie większe częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie chorych Rd dla okresu obserwacji 84 miesiące (Durie 2020: OR=0,53 [95%CI: 0,32; 0,86], p=0,01; RD=0,10 [95%CI: -0,18; -0,03], p=0,009; NNT_{84 mies.}=na);
 - o obserwowano **istotnie statystycznie większą częstość występowania stabilizacji choroby w grupie chorych leczonych schematem Rd** (publikacja Durie 2017, mediana okresu obserwacji 55 mies.: OR=0,58 [95%CI: 0,36; 0,94], p=0,03; RD=-0,09 [95%CI: -0,16; -0,01], p=0,03; NNT_{55 mies.}=na; publikacja Durie

- 2020, mediana okresu obserwacji 84 mies.: OR=0,38 [95%CI: 0,20; 0,72], p=0,003; RD=-0,09 [95%CI: -0,16; -0,03], p=0,002; NNT_{84 mies.}=na);
- o nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania progresji choroby (publikacja Durie 2017, mediana okresu obserwacji 55 mies.: OR=0,65 [95%CI: 0,23; 1,86], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,02], p=ns; NNT_{55 mies.}=na; publikacja Durie 2020, mediana okresu obserwacji 84 mies.: OR=0,57 [95%CI: 0,20; 1,59], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02], p=ns; NNT_{84 mies.}=na);
 - o w grupie chorych leczonych schematem Rvd **czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy** w porównaniu do obserwowanego w grupie chorych leczonych Rd (publikacja Durie 2017, mediana: 52 mies. [95%CI: 41; 70] vs 38 mies. [95%CI: 31; 48]; HR=0,695, p=0,0133; publikacja Durie 2020, mediana: 50 mies. [95%CI: 39; 58] vs 39 mies. [95%CI: 29; 49], p=0,0133).
- **w analizie bezpieczeństwa:**
 - o obserwowano **zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie** w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) (OR=1,55 [95%CI: 0,99; 2,43], p=0,053; RD=0,07 [95%CI: -0,001; 0,15], p=0,052; NNH_{55 mies.}=na);
 - o hematologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem niezależnie od stopnia występowały z porównywalną częstością w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd);
 - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące, publikacja Durie 2020) potwierdziła otrzymane wyniki;
 - o spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) występował **krwotok lub krwawienie stopnia ≥ 3** (OR=14,49 [95%CI: 0,82; 255,15], p=ns; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,01; NNH_{55 mies.}=34 [95%CI: 19; 156]);
 - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące, publikacja Durie 2020) potwierdziła otrzymane wyniki: krwotok lub krwawienie stopnia ≥ 3 (OR=16,70 [95%CI: 0,96; 291,07], p=ns; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,007; NNH_{84 mies.}=29 [95%CI: 16; 105]);
 - o w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) częstości następujących zaburzeń neurologicznych o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem: **zaburzenia neurologiczne niezależnie od stopnia**: OR=2,22 [95%CI: 1,46; 3,38], p=0,0002; RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,23], p=0,0001; NNH_{55 mies.}=6 [95%CI: 4; 13]; **ból niezależnie od stopnia**: OR=2,07 [95%CI: 1,43; 3,00], p=0,0001; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,27], p<0,0001;

NNH_{55 mcz.} =5 [95%CI: 3; 11]; **zaburzenia neurologiczne stopnia ≥ 3** : OR=4,00 [95%CI: 2,44; 6,55], $p < 0,00001$; RD=0,22 [95%CI: 0,15; 0,29], $p < 0,00001$; NNH_{55 mcz.} =4 [95%CI: 3; 6]; **ból stopnia ≥ 3** : OR=3,30 [95%CI: 1,52; 7,13], $p = 0,002$; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], $p = 0,001$; NNH_{55 mcz.} =12 [95%CI: 7; 31];

- przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące, publikacja Durie 2020) potwierdziła otrzymane wyniki: zaburzenia neurologiczne niezależnie od stopnia: OR=2,40 [95%CI: 1,55; 3,72], $p < 0,0001$; RD=0,16 [95%CI: 0,08; 0,24], $p < 0,0001$; NNH_{34 mcz.} =6 [95%CI: 4; 11]; ból niezależnie od stopnia: OR=1,95 [95%CI: 1,34; 2,84], $p = 0,0005$; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,25], $p = 0,0003$; NNH_{34 mcz.} =6 [95%CI: 3; 13]; zaburzenia neurologiczne stopnia ≥ 3 : OR=4,17 [95%CI: 2,54; 6,85], $p < 0,00001$; RD=0,23 [95%CI: 0,16; 0,31], $p < 0,00001$; NNH_{34 mcz.} =4 [95%CI: 3; 6]; ból stopnia ≥ 3 : OR=2,88 [95%CI: 1,37; 6,08], $p = 0,005$; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], $p = 0,003$; NNH_{34 mcz.} =13 [95%CI: 8; 41];
- o spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) obserwowano następujące zdarzenia: **zaburzenia serca niezależnie od stopnia**: OR=1,63 [95%CI: 1,002; 2,64], $p = 0,049$; RD=0,07 [95%CI: 0,001; 0,14], $p = 0,049$; NNH_{55 mcz.} =14 [95%CI: 7; 449]; **zaburzenia układu pokarmowego niezależnie od stopnia**: OR=1,87 [95%CI: 1,19; 2,94], $p = 0,007$; RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,18], $p = 0,006$; NNH_{55 mcz.} =9 [95%CI: 5; 33]; **zaburzenia układu pokarmowego stopnia ≥ 3** : OR=3,47 [95%CI: 1,94; 6,19], $p < 0,0001$; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,21], $p < 0,00001$; NNH_{55 mcz.} =6 [95%CI: 4; 12]; **zaburzenia górnych dróg oddechowych stopnia ≥ 3** : OR=2,30 [95%CI: 1,03; 5,14], $p = 0,04$; RD=0,05 [95%CI: 0,004; 0,09], $p = 0,03$; NNH_{55 mcz.} =21 [95%CI: 10; 284];
 - w fazie przedłużonej badania (publikacja Durie 2020, mediana okresu obserwacji 84 miesiące) spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) istotnie statystycznie większe niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) obserwowano następujące zdarzenia: zaburzenia serca niezależnie od stopnia: OR=1,87 [95%CI: 1,15; 3,06], $p = 0,01$; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], $p = 0,01$; NNH_{34 mcz.} =10 [95%CI: 6; 46]; zaburzenia układu pokarmowego niezależnie od stopnia: OR=1,75 [95%CI: 1,10; 2,79], $p = 0,02$; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], $p = 0,02$; NNH_{34 mcz.} =11 [95%CI: 6; 62]; zaburzenia oka lub wzroku niezależnie od stopnia: OR=1,64 [95%CI: 1,05; 2,57], $p = 0,03$; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,16], $p = 0,03$; NNH_{34 mcz.} =11 [95%CI: 6; 112]; zaburzenia serca stopnia ≥ 3 : OR=2,64 [95%CI: 1,14; 6,09], $p < 0,0001$; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], $p < 0,0001$; NNH_{34 mcz.} =18 [95%CI: 10; 103]; zaburzenia układu pokarmowego stopnia ≥ 3 : OR=3,21 [95%CI: 1,83; 5,61], $p < 0,0001$; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,21], $p < 0,0001$; NNH_{34 mcz.} =6 [95%CI: 4; 12].

- o obserwowano zbliżone częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) (OR=0,94 [95%CI: 0,38; 2,29], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; NNH_{55 mies.}=na);
 - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 84 miesiące, publikacja Durie 2020) potwierdziła otrzymane wyniki: drugie pierwotne nowotwory: OR=1,13 [95%CI: 0,57; 2,26], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns; NNH_{84 mies.}=na.

RVd vs MPT

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) w porównaniu ze schematem MPT, na podstawie badań SWOG S0777 (RVd vs Rd) oraz FIRST (Rd vs MPT) wykazała:

- w analizie skuteczności:
 - o wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie **przeżycia wolnego od progresji choroby** (HR=0,51 [95%CI: 0,39; 0,67], p<0,05);
 - o na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie **przeżycia całkowitego** (HR=0,55 [95%CI: 0,41; 0,75], p<0,05);
 - o wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie większą częstość występowania ogólnej odpowiedzi** na leczenie podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż podczas stosowania schematu MPT (OR=5,03 [95%CI: 2,68; 9,43], p<0,05; RD=0,24 [95%CI: 0,16; 0,32], p<0,05);
 - o wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie większą częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie** podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż podczas stosowania schematu MPT (OR=4,69 [95%CI: 2,54; 8,65], p<0,05; RD=0,22 [95%CI: 0,14; 0,30], p<0,05);
 - o na podstawie porównania pośredniego **wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie** w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (OR=2,40 [95%CI: 1,48; 3,89], p<0,05; RD=0,18 [95%CI: 0,07; 0,29], p<0,05);
 - o na podstawie porównania pośredniego wykazano **istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie** w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż podczas stosowania schematu MPT dla parametru względnego (OR=0,43 [95%CI: 0,25; 0,75], p<0,05; RD=-0,15 [95%CI: -0,24; -0,06], p<0,05);
 - o na podstawie porównania pośredniego wykazano **istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania stabilizacji choroby** podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż podczas stosowania schematu MPT (OR=0,20 [95%CI: 0,10; 0,41], p<0,05; RD=-0,18 [95%CI: -0,26; -0,10], p<0,05);

- o wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżone częstości występowania progresji choroby podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz schematu MPT (OR=0,34 [95%CI: 0,09; 1,42], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; 0,01], p=ns);
- w analizie bezpieczeństwa:
 - o wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz schematem MPT (OR=1,01 [95%CI: 0,60; 1,70], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,10; 0,08], p=ns);
 - o na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) oraz schematem MPT (OR=0,89 [95%CI: 0,39; 2,03], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns).
- w analizie bezpieczeństwa - **Rd vs MPT**:
 - o obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (odpowiednio: OR=0,65 [95%CI: 0,11; 3,93], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{37 mcz.}=na; OR=0,73 [95%CI: 0,51; 1,04], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,005], p=ns; NNH_{37 mcz.}=na; OR=1,06 [95%CI: 0,82; 1,38], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNH_{37 mcz.}=na);
 - o w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano **istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chorych leczonych MPT częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących redukcję dawki oraz zdarzeń niepożądanych powodujących czasowe przerwanie leczenia** (odpowiednio: OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,86], p=0,003; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,002; NNH_{37 mcz.}=na; OR=0,61 [95%CI: 0,48; 0,78], p<0,0001; RD=-0,12 [95%CI: -0,18; -0,06], p<0,0001; NNH_{37 mcz.}=na; OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,86], p=0,002; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,03], p=0,002; NNH_{37 mcz.}=na);
 - o częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 takich jak anemia, trombocytopenia i limfopenia były zbliżone w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT (odpowiednio: OR=0,96 [95%CI: 0,71; 1,31], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns; NNH_{37 mcz.}=na; OR=0,72 [95%CI: 0,48; 1,09], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH_{37 mcz.}=na; OR=0,81 [95%CI: 0,50; 1,34], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNH_{37 mcz.}=na);
 - o **hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 takie jak neutropenia, leukopenia i gorączka neutropeniczna występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem niż w grupie chorych leczonych MPT** (odpowiednio: OR=0,47 [95%CI: 0,37; 0,61], p<0,00001; RD=-0,17 [95%CI: -0,23; -0,11], p<0,00001; NNH_{37 mcz.}=na; OR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,72], p=0,001; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,0007; NNH_{37 mcz.}=na);

OR=0,31 [95%CI: 0,11; 0,86], p=0,02; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,004], p=0,02; NNH_{37 mcz.}=na);

- przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hulin 2016: anemia: OR=0,98 [95%CI: 0,72; 1,34], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns; NNH_{45,5 mcz.}=na; trombocytopenia: OR=0,74 [95%CI: 0,49; 1,11], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH_{45,5 mcz.}=na; neutropenia: OR=0,49 [95%CI: 0,38; 0,63], p<0,00001; RD=-0,17 [95%CI: -0,22; -0,11], p<0,00001; NNH_{45,5 mcz.}=na; leukopenia: OR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,72], p=0,001; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,0007; NNH_{45,5 mcz.}=na; mediana okresu obserwacji 67 miesięcy, publikacja Facon 2018: anemia: OR=0,997 [95%CI: 0,73; 1,35], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; NNH_{67 mcz.}=na; trombocytopenia: OR=0,80 [95%CI: 0,53; 1,19], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02], p=ns; NNH_{67 mcz.}=na; neutropenia: OR=0,53 [95%CI: 0,41; 0,68], p<0,00001; RD=-0,15 [95%CI: -0,21; -0,09], p<0,00001; NNH_{67 mcz.}=na; gorączka neutropeniczna: OR=0,31 [95%CI: 0,11; 0,86], p=0,02; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,004], p=0,02; NNH_{67 mcz.}=na);
- o spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem **obserwowano istotnie statystycznie częstsze niż w grupie MPT występowanie infekcji** (OR=1,96 [95%CI: 1,47; 2,63], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,17], p<0,00001; NNH_{37 mcz.}=8 [95%CI: 5; 14]), **zakrzepicy żył głębokich** (OR=2,17 [95%CI: 1,13; 4,15], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,02; NNH_{37 mcz.}=34 [95%CI: 19; 193]), **hipokalemii** (OR=3,39 [95%CI: 1,70; 6,75], p=0,0005; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,0002; NNH_{37 mcz.}=22 [95%CI: 14; 47]), **hiperglikemii** (OR=3,28 [95%CI: 1,53; 7,03], p=0,002; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,001; NNH_{37 mcz.}=27 [95%CI: 17; 70]), **zacięży** (OR=11,10 [95%CI: 3,37; 36,52], p<0,0001; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,07], p<0,00001; NNH_{37 mcz.}=18 [95%CI: 13; 31]), **biegunki** (OR=2,74 [95%CI: 1,20; 6,24], p=0,02; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH_{37 mcz.}=40 [95%CI: 22; 189]) i **zawatu mięśnia sercowego/choroby niedokrwiennej serca** (OR=2,89 [95%CI: 1,60; 5,19], p=0,0004; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,08], p=0,0002; NNH_{37 mcz.}=19 [95%CI: 12; 41]);
- o **zaparcia stopnia 3-4 i neuropatia czuciowa stopnia 3-4 występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością** w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (odpowiednio: OR=0,41 [95%CI: 0,21; 0,81], p=0,01; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], p=0,008; NNH_{37 mcz.}=na; OR=0,11 [95%CI: 0,05; 0,26], p<0,00001; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,06], p<0,00001; NNH_{37 mcz.}=na);
- o pozostałe niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach;
 - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hulin 2016: istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem: infekcje: OR=2,05 [95%CI: 1,54; 2,75], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,08; 0,18], p<0,00001; NNH_{45,5 mcz.}=7 [95%CI: 5; 13];

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

- o **drugie pierwotne nowotwory hematologiczne występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością** w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem niż w grupie chorych leczonych MPT (OR=0,17 [95%CI: 0,04; 0,75], $p=0,02$; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], $p=0,007$; NNH_{37 m^{ca.}}=na);
- o częstości występowania pozostałych drugich pierwotnych nowotworów były zbliżone w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT;
- o w grupach lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i MPT obserwowano zbliżone liczby zdarzeń drugich pierwotnych nowotworów;
 - przedłużona obserwacja chorych potwierdziła otrzymane wyniki (mediana okresu obserwacji 45,5 miesiąca, publikacja Hulin 2016: drugie pierwotne nowotwory hematologiczne: OR=0,25 [95%CI: 0,07; 0,89], $p=0,03$; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,003], $p=0,02$; NNH_{45,5 m^{ca.}}=na; mediana okresu obserwacji 67 miesięcy, publikacja Facon 2018: drugie pierwotne nowotwory hematologiczne: OR=0,29 [95%CI: 0,09; 0,87], $p=0,03$; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,003], $p=0,02$; NNH_{67 m^{ca.}}=na. (drugie pierwotne nowotwory hematologiczne: OR=0,25 [95%CI: 0,07; 0,89], $p=0,03$; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,003], $p=0,02$; NNH_{45,5 m^{ca.}}=na).

Rvd vs VMP

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu ze schematem VMP, na podstawie badań SWOG S0777 (Rvd vs Rd), FIRST (Rd vs MPT), IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011 (MPT vs MP) oraz VISTA (VMP vs MP) wykazała:

- w analizie skuteczności:
 - o wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie **przeżycia wolnego od progresji choroby** (HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77], $p<0,05$);

- o na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie **przeżycia całkowitego** (HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77], $p<0,05$);
- o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem a schematem VMP (OR=2,60 [95%CI: 0,67; 10,08], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,10; 0,12], $p=ns$);
- o na podstawie porównania pośredniego wykazano **istotnie statystycznie większą częstość występowania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie** w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (OR=5,97 [95%CI: 2,10; 17,02], $p<0,05$; RD=0,33 [95%CI: 0,20; 0,46], $p<0,05$);
- o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem i schematem VMP (OR=0,59 [95%CI: 0,27; 1,26], $p=ns$; RD=-0,08 [95%CI: -0,23; 0,08], $p=ns$);
- w analizie bezpieczeństwa - **Rd vs VMP**:
 - o wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (OR=4,83 [95%CI: 2,12; 11,04], $p<0,05$; RD=0,30 [95%CI: 0,17; 0,43], $p<0,05$), przy czym różnice mogą wynikać z różnej długości stosowania analizowanych schematów leczenia (VMP - 9 cykli, Rd stosowany do progresji choroby);
 - o na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania neutropenii stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=1,23 [95%CI: 0,71; 2,13], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,12; 0,10], $p=ns$);
 - o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania anemii stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=1,57 [95%CI: 0,70; 3,53], $p=ns$; RD=0,09 [95%CI: -0,03; 0,20], $p=ns$);
 - o porównanie pośrednie wykazało porównywalne częstości występowania trombocytopenii stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=0,78 [95%CI: 0,33; 1,87], $p=ns$; RD=-0,06 [95%CI: -0,17; 0,05], $p=ns$);
 - o na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zapalenia płuc stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=2,98 [95%CI: 0,75; 11,79], $p=ns$; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], $p=ns$);
 - o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakrzepicy żył głębokich stopnia 3-4 pomiędzy lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP dla parametru względnego oraz na istotnie statystycznie większą częstość

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

- o porównanie pośrednie wykazało porównywalne częstości występowania zaparcia stopnia 3-4 u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP (OR=0,28 [95%CI: 0,01; 6,55], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,001; 0,10], p=ns);
- o wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania neuropatii czuciowej u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (OR=0,01 [95%CI: 0,0002; 0,12], p<0,05; RD=-0,18 [95%CI: -0,23; -0,13], p<0,05).

VTD vs VMP

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

- w analizie skuteczności:
 - o w badaniu UPFRONT mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 15,4 mies. [95%CI: 12,6; 24,2] w grupie VTD oraz 17,3 mies. [95%CI: 14,8; 20,3] w grupie VMP (HR=0,88 [95%CI: 0,65; 1,20], p=ns);
 - o w badaniu UPFRONT zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji występowały z porównywalną częstością w grupach VTD i VMP (OR=0,73 [95%CI: 0,48; 1,13], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,18; 0,03], p=ns; NNT_{42,7 mies.}=na);
 - o w badaniu UPFRONT mediana przeżycia całkowitego wynosiła 51,5 mies. [95%CI: 38,5; nie osiągnięto] w grupie VTD oraz 53,1 mies. [95%CI: 41,1; nie osiągnięto] w grupie VMP (HR=1,09 [95%CI: 0,77; 1,54], p=ns);
 - o w badaniu UPFRONT zgon w całym okresie obserwacji występował z porównywalną częstością w grupach VTD i VMP (OR=0,90 [95%CI: 0,58; 1,40], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,13; 0,08], p=ns; NNT_{42,7 mies.}=na);
 - o mediana czasu do II linii leczenia wynosiła 24,5 mies. [95%CI: 16,6; 27,6] w grupie VTD oraz 19,0 mies. [95%CI: 15,2; 23,1] w grupie VMP;
 - o odsetki chorych otrzymujących II linię leczenia były porównywalne w grupach VTD i VMP (OR=0,75 [95%CI: 0,49; 1,15], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,18; 0,03], p=ns; NNT_{42,7 mies.}=na);
 - o mediana czasu do III linii leczenia wynosiła 38,5 mies. [95%CI: 29,7; 48,9] w grupie VTD oraz 36,3 mies. [95%CI: 29,7; 41,9] w grupie VMP;
 - o odsetki chorych otrzymujących III linię leczenia były porównywalne w grupach VTD i VMP (OR=0,77 [95%CI: 0,50; 1,18], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,17; 0,04], p=ns; NNT_{42,7 mies.}=na);
 - o w badaniu UPFRONT obserwowano porównywalne odsetki chorych z ogólną, całkowitą lub bardzo dobrą, częściową, całkowitą, prawie całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie w grupie chorych schematami VTD i VMP. Nie obserwowano także istotnych statystycznie różnic w częstości występowania progresji choroby.

- o stabilizacja choroby występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych VMP (OR=0,13 [95%CI: 0,04; 0,44], p=0,001; RD=-0,13 [95%CI: -0,19; -0,07], p<0,0001; NNT_{42,7 mies.}=na), natomiast odsetek chorych z pierwszą odpowiedzią osiągniętą na koniec 2 cyklu był istotnie statystycznie większy w grupie VTD (OR=3,50 [95%CI: 1,60; 7,69], p=0,002; RD=0,17 [95%CI: 0,07; 0,28], p=0,001; NNT_{42,7 mies.}=6 [95%CI: 4; 15]);
- o mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 22,4 mies. [95%CI: 12,7; 29,1] w grupie VTD oraz 19,8 mies. [95%CI: 16,4; 23,3] w grupie VMP;
- o istotne statystycznie różnice w ocenie jakości życia w badaniu przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire*) dla porównania VTD vs VMP obserwowano jedynie dla cykli 3, 9, 11 i 13;
- w analizie bezpieczeństwa:
 - o obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach VTD i VMP (odpowiednio: OR=2,43 [95%CI: 0,84; 7,07], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na; OR=1,43 [95%CI: 0,77; 2,66], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,03; 0,12], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na; OR=1,11 [95%CI: 0,71; 1,73], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,08; 0,13], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na);
 - o częstości występowania anemii zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia ≥ 3 były zbliżone w grupach VTD i VMP (odpowiednio: OR=0,97 [95%CI: 0,48; 1,96], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na oraz OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,04], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na);
 - o neutropenia i trombocytopenia, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia ≥ 3 występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie chorych leczonych schematem VTD niż w grupie chorych leczonych VMP (neutropenia: OR=0,13 [95%CI: 0,05; 0,32], p<0,00001; RD=-0,20 [95%CI: -0,27; -0,12], p<0,00001; NNH_{42,7 mies.}=na; trombocytopenia: OR=0,21 [95%CI: 0,10; 0,45], p<0,0001; RD=-0,18 [95%CI: -0,25; -0,10], p<0,00001; NNH_{42,7 mies.}=na; neutropenia stopnia ≥ 3 : OR=0,11 [95%CI: 0,04; 0,32], p<0,0001; RD=-0,16 [95%CI: -0,23; -0,10], p<0,00001; NNH_{42,7 mies.}=na; trombocytopenia stopnia ≥ 3 : OR=0,23 [95%CI: 0,09; 0,58], p=0,002; RD=-0,11 [95%CI: -0,17; -0,05], p=0,0006; NNH_{42,7 mies.}=na);
 - o częstości występowania zaburzeń układu pokarmowego takich jak biegunka, zaparcia i nudności, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia ≥ 3 były zbliżone w grupach VTD i VMP (biegunka: OR=0,59 [95%CI: 0,32; 1,12], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,14; 0,01], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na; zaparcia: OR=2,09 [95%CI: 0,94; 4,65], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,004; 0,12], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na; nudności: OR=0,66 [95%CI: 0,31; 1,42], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,03], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na; biegunka stopnia ≥ 3 : OR=0,49 [95%CI: 0,20; 1,18], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,01], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na; zaparcia stopnia ≥ 3 : OR=1,03 [95%CI: 0,21; 5,19], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na; nudności stopnia ≥ 3 : OR=0,68 [95%CI: 0,19; 2,46], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNH_{42,7 mies.}=na);

- o częstotści występowania infekcji takich jak zapalenie płuc i półpasiec, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia ≥ 3 były zbliżone w grupach VTD i VMP (zapalenie płuc: OR=1,26 [95%CI: 0,53; 3,00], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNH_{42,7 m²}=na; półpasiec: OR=0,92 [95%CI: 0,37; 2,34], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,06; 0,05], p=ns; NNH_{42,7 m²}=na; zapalenie płuc stopnia ≥ 3 : OR=1,03 [95%CI: 0,42; 2,56], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; NNH_{42,7 m²}=na; półpasiec stopnia ≥ 3 : OR=0,82 [95%CI: 0,22; 3,11], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; NNH_{42,7 m²}=na);
- o zaburzenia układu nerwowego takie jak neuropatia obwodowa, zawroty głowy i neuropatia obwodowa stopnia ≥ 3 występowały z istotnie statystycznie większą częstotnością w grupie chorych leczonych schematem VTD niż w grupie chorych leczonych VMP (neuropatia obwodowa: OR=1,68 [95%CI: 1,08; 2,62], p=0,02; RD=0,13 [95%CI: 0,02; 0,24], p=0,02; NNH_{42,7 m²}=7 [95%CI: 4; 48]; zawroty głowy: OR=4,06 [95%CI: 1,47; 11,23], p=0,007; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,14], p=0,004; NNH_{42,7 m²}=12 [7; 36]; zawroty głowy stopnia ≥ 3 : OR=14,52 [95%CI: 1,88; 112,40], p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,12], p=0,0008; NNH_{42,7 m²}=13 [95%CI: 8; 31]). Częstość występowania neuropatii obwodowej stopnia ≥ 3 była porównywalna w analizowanych grupach (OR=1,53 [95%CI: 0,91; 2,58], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,02; 0,17], p=ns; NNH_{42,7 m²}=na);
- o spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych **obrzęk obwodowy występował z istotnie statystycznie większą częstotnością w grupie chorych leczonych schematem VTD** niż w grupie chorych leczonych VMP (niezależnie od stopnia: OR=3,93 [95%CI: 1,92; 8,06], p=0,0002; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,23], p<0,0001; NNH_{42,7 m²}=6 [95%CI: 4; 12]; stopnia ≥ 3 : OR=10,95 [95%CI: 1,38; 86,54], p=0,02; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], p=0,005; NNH_{42,7 m²}=17 [95%CI: 10; 57]).

12 Wnioski

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd; badanie SWOG S0777).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów MPT, VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem MPT było możliwe poprzez badania Rvd vs Rd (SWOG S0777) oraz Rd vs MPT (FIRST), natomiast ze schematem VMP - poprzez badania Rvd vs Rd (SWOG S0777), Rd vs MPT (FIRST), MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA). Pomimo naturalnych ograniczeń porównania pośredniego takie podejście stanowi jedyną możliwość porównania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze schematem VMP. Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rvd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rvd vs VMP.

Wyniki porównania bezpośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) wskazują na przewagę Rvd w kontekście zdefiniowanych parametrów klinicznej oceny skuteczności u dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w tym w szczególności w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa obu schematów leczenia pod względem raportowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie.

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

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

Wprowadzenie finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym w odniesieniu do zwiększania długości życia we wskazanej populacji chorych i zalecanej w wytycznych zarówno polskich (wytyczne Polskiej Unii Onkologii z 2020 r.⁷, wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku⁴⁸), jak i zagranicznych (wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 r.,⁷ wytyczne *European Society for Medical Oncology* z 2017 roku,⁵⁰ wytyczne

Medical Scientific Advisory Group z 2019 r.,⁴⁸ wytyczne National Cancer Institute z 2019 roku,⁵¹ wytyczne American Society of Clinical Oncology oraz Cancer Care Ontario z 2019 roku⁵²).

13 Aneks

13.1 Strategia wyszukiwania badań - porównanie pośrednie

Tab. 135. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"Multiple Myeloma"[Mesh]	41 413
#2	"Multiple Myeloma"[tw]	51 101
#3	#1 OR #2	51 627
#4	„first line” OR „1 line” OR untreated OR ineligible OR naive OR „newly diagnosed” OR „not previously treated” OR „not eligible”	386 365
#5	#3 AND #4	4 088
#6	thalidomide [NM]	8 948
#7	thalidomide [TW]	11 492
#8	Thalidomid [TW]	23
#9	Sedoval [TW]	0
#10	MPT [TW]	3 000
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	14 433
#12	bortezomib [NM]	5 724
#13	bortezomib [TW]	8 944
#14	Velcade [TW]	526
#15	VMP [TW]	301
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	9 222
#17	#11 OR #16	21 853
#18	melphalan [nm]	7 636
#19	melphalan [tw]	10 796
#20	#18 OR #19	10 796
#21	#17 AND #20	1 119
#22	#6 OR #7 OR #8 OR #9	11 503
#23	#12 OR #13 OR #14	9 000
#24	dexamethasone [nm]	51 453
#25	dexamethasone [TW]	71 389
#26	#24 OR #25	71 389
#27	#22 AND #23 AND #26	837
#28	VTD [TW]	265
#29	#27 OR #28	1 040
#30	#21 OR #29	1 894
#31	#5 AND #30	555

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#32	randomized controlled trial [PT] OR controlled clinical trial [PT] OR randomized [TIAB] OR placebo [TIAB] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [TIAB] OR trial [TI]	1 404 216
#33	#31 AND #32	235
#34	animals [MH] NOT humans [MH]	4 739 444
#35	#33 NOT #34	235

Tab. 136. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 27.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma'	87 066
#2	'first line' OR 'I line' OR untreated OR ineligible OR naive OR 'newly diagnosed' OR 'not previously treated' OR 'not eligible'	596 439
#3	#1 AND #2	10 147
#4	Thalidomide/exp	28 019
#5	thalidomide	29 586
#6	Thalidomid	314
#7	Se do val	0
#8	MPT	4 379
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	33 736
#10	Bortezomib/exp	29 907
#11	bortezomib	30 935
#12	Velcade	3 499
#13	VMP	77
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	31 314
#15	#9 OR #14	57 382
#16	Melphalan/exp	37 521
#17	melphalan	38 722
#18	#16 OR #17	38 722
#19	#15 AND #18	7 708
#20	#4 OR #5 OR #6 OR #7	29 599
#21	#10 OR #11 OR #12	31 314
#22	Dexamethasone/exp	151 194
#23	dexamethasone	165 897
#24	#22 OR #23	165 897
#25	#20 AND #21 AND #24	4 921
#26	VTD	753
#27	#25 OR #26	5 325
#28	#19 OR #27	10 198
#29	#3 AND #28	2 429

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#30	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomize:d:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 831 291
#31	#29 AND #30	902
#32	#31 AND [animals]/lim	50
#33	#31 NOT #32	852
#34	#33 AND [embase]lim	840

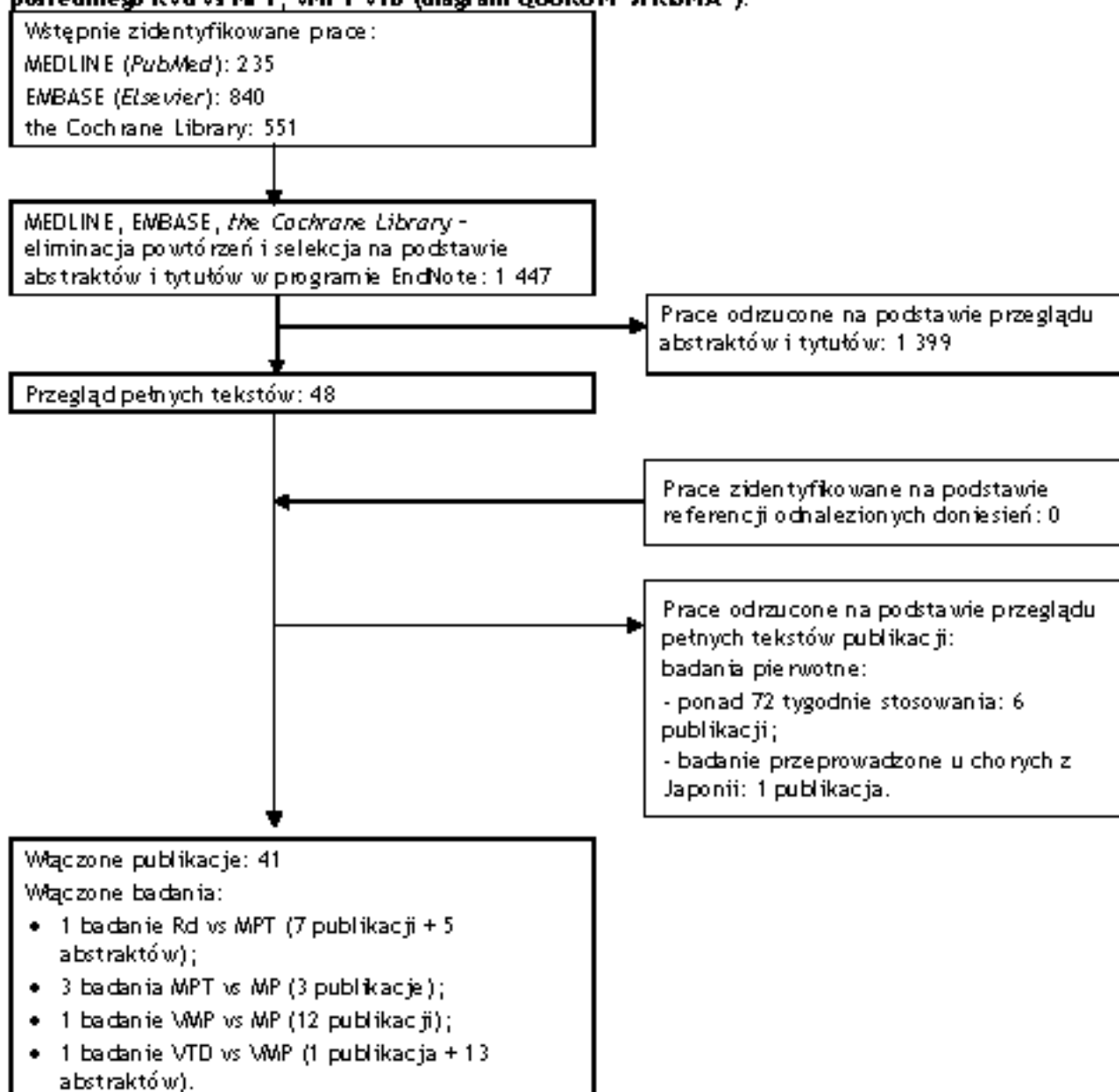
Tab. 137. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla lenalidomidu w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 27.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 575
#2	Multiple Myeloma	4 955
#3	#1 OR #2	4 955
#4	'first line' OR '1 line' OR untreated OR ineligible OR naive OR 'newly diagnosed' OR 'not previously treated' OR 'not eligible'	108 242
#5	#3 AND #4	1 919
#6	MeSH descriptor: [Thalidomide] explode all trees	857
#7	thalidomide	1 857
#8	Thalidomid	51
#9	Sedoval	1
#10	MPT	315
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2 901
#12	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	434
#13	bortezomib	1 894
#14	Velcade	273
#15	VMP	162
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	1 943
#17	#11 OR #16	3 548
#18	MeSH descriptor: [Melphalan] explode all trees	698
#19	melphalan	2 054
#20	#18 OR #19	2 069
#21	#17 AND #20	616
#22	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1 858
#23	#12 OR #13 OR #14	1 915
#24	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	4 488
#25	dexamethasone	11 689
#26	#24 OR #25	11 709
#27	#22 AND #23 AND #26	357
#28	VTD	123
#29	#27 OR #28	391

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#30	#21 OR #29	876
#31	#5 AND #30	551
#32	#31 in Cochrane Reviews	5
#33	#31 in Cochrane Protocols	1
#34	#31 in Trials	544
#35	#31 in Clinical Answers	1

13.2 Wyniki wyszukiwania badań - porównanie pośrednie

Ryc. 128. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych do porównania pośredniego Rvd vs MPT, VMP i VTD (diagram QUOROM¹³/PRISMA¹⁴).



13.3 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 138. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punkcja	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 badania 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 - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - o poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - o badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak danych na temat zaślepienia - nieznane 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 - nieznane 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 - nieznane 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 - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - o niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny bład z małym prawdopodobieństwem w powaźny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny bład, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;

- o wysokie ryzyko błędów dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędów.

13.5 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 139. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: 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>
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadnia 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: zapytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia /wyłączenia, ocena ryzyka błędów.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn heterogeniczności, uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</p>
<p>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: wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączenia jedynie nie randomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nie randomizowanych badań.</p>
<p>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: przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p>

Ocena jakości badań wtórnych
przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
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.
Czy ekstrakcja danych została powtórzona?
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.
Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnięto 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.
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.
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 o raz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędów wynikające z: nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędów wynikające z: sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędów wynikające z: czynników zakłócających, oraz błędów selekcji.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędów 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.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p>

Ocena jakoŹci badaŹ wt6rych
<p>stosowali odpowiednie technikę waŹoną do łączenia wyników badaŹ i dostosowywali ją do heterogenicznoŹci, o ile jest obecna, oraz</p> <p>statystycznie połączyli efekty oszacowane z nie randomizowanych badaŹ, które zostały skorygowane o czynniki zakł6cające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz osobno raportowali podsumowanie wyników dla badaŹ randomizowanych i nie randomizowanych, jeśli oba typy badaŹ zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntez dowodów?</p> <p>Mozliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o nie wielkim 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.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników w przeglądzie?</p> <p>Mozliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o nie wielkim ryzyku błędów, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nie randomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Mozliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”: nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</p>
<p>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?</p> <p>Mozliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędów publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędów publikacji.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Mozliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub</p>

Ocena jako ci badan wtornych

autorzy opisali swoje zrodla finansowania i sposob za rządzania potencjalnymi konfliktami interesow .

Interpretacja wyniku :

Oceny poszczegolnych pozycji nie powinny byc laczone w celu uzyskania ogolnego wyniku . Uzytkownicy powinni rozwazyc potencjalny wplyw nieodpowiedniej oceny dla kazdej pozycji . Proponowany schemat interpretacji zaklada identyfikacje slabych punktow w krytycznych oraz niekrytycznych domenach . Schemat ma charakter jedynie do radczy i uzytkownicy powinni decydowac ktore elementy sa najwazniejsze dla rozpatrywanego przeglądu .

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

Protokol za re jestrowany przed rozpoczeciem przeglądu (pozycja 2)

Adekwatnosc wyszukiwania literatury (pozycja 4)

Uzasadnienie wykluczenia poszczegolnych badan (pozycja 7)

Ryzyko bledu poszczegolnych badan wtaczonych do przeglądu (pozycja 9)

Adekwatnosc metod meta-analitycznych (pozycja 11)

Uwzgle dzenie ryzyka bledu podczas interpretacji wynikow przeglądu (punkt 13)

Ocena obecno sci i prawdopodobnego wplywu bledu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogolna przeglądu:

Wysoka - brak lub jeden slaby punkt w niekrytycznej domenie : systematyczny przegląd zapewnia dokladnosc i obszerne podsumowanie wynikow dostepnych badan .

Um iarkowana - wiec ejn iz jeden slaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma wiec ejn iz jedna slabosc , ale brak krytycznych wad . Moze dostarczyc dokladnego podsumowania wynikow dostepnych badan , ktore zostaly uwzgle dnione w przeglądzie .

Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi slabosciami lub bez nich: przegląd ma krytyczna wade i moze nie dostarczyc dokladnego i wyczerpujacego podsumowania dostepnych badan dotyczacych danego problemu .

Krytycznie niska - wiec ejn iz jedna wada krytyczna z niekrytycznymi slabosciami lub bez nich: przegląd zawiera wiec ejn iz jedna wade krytyczna i nie zapewnia dokladnego i wyczerpujacego podsumowania dostepnych badan .

* Wiele niekrytycznych slabych punktow moze zmniejszyc ocene przeglądu z umiarkowanej na niską .

Opracowanie na podstawie : http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostep 27.05.2020 r.]

13.6 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazolem w porównaniu ze schematem VMP wykorzystano z metody Buchera, wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru OR):

1. oszacowanie ilorazu szans (OR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ilorazu szans;
3. oszacowanie wyników OR przy użyciu funkcji eksponentyjnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:
$$\sqrt{(1/n_{\text{INTERWENCJA}} - 1/N_{\text{INTERWENCJA}}) + (1/n_{\text{KOMPARATOR}_1} - 1/N_{\text{KOMPARATOR}_1})}$$
;
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:
$$\sqrt{(1/n_{\text{KOMPARATOR}_2} - 1/N_{\text{KOMPARATOR}_2}) + (1/n_{\text{KOMPARATOR}_1} - 1/N_{\text{KOMPARATOR}_1})}$$
;
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96 \cdot SE^{\#}$ od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

[#] SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

13.7 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania bezpośrednie		
1	SWOG S0777	<p>Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orłowski RZ, Barlogie B, Dispenziera A. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i>. 2017 Feb 4 ;389(10068):519-527.</p> <p>Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, Dispenziera A, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Orłowski RZ, Barlogie B. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT), <i>Blood Cancer Journal</i> (2020) 10(5):53.</p> <p>Durie, B., A. Hoering, et al. (2015) Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (PTS) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT): results of the randomized phase III trial SWOG S0777. <i>Blood</i>. 25. Abstrakt konferencyjny</p>
Badania dla komparatorów i włączone do porównania pośredniego		
1	FIRST	<p>Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenziera A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Geraldès C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Feraud JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. <i>N Engl J Med</i>. 2014 Sep 4 ;371(10):906-17.</p> <p>Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Dührsen U, Lu J, Song K, Rodon P, Pégourie B, Garderet L, Hunter H, Azais I, Eek R, Gisslinger H, Macro M, Dakhil S, Goncalves C, LeBlanc R, Romeril K, Royer B, Doyen C, Leleu X, Offner F, Leupin N, Houck V, Chen G, Ervin-Haynes A, Dimopoulos MA, Facon T. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. <i>J Clin Oncol</i>. 2016 Jun 20. pii: JCO667295. [Epub ahead of print]</p> <p>Facon T, Dimopoulos MA, Dispenziera A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis NJ, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Geraldès C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, De La Rubia J, White D, Binder D, Lu J, Anderson KC, Moreau P, Attal M, Perrot A, Amulf B, Qiu L, Roussel M, Boyle E, Manier S, Mohty M, Avet-Loiseau H, Leleu X, Ervin-Haynes A, Chen G, Houck V, Benboubker L, Hulin C. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. <i>Blood</i>. 2018 Jan 18;131(3):301-310.</p> <p>Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, Amulf B, Canepa L, Fragasso A, Leyvraz S, Lange R, Ezaydi Y, Vogl DT, Giraldo-Castellano P, Yoon SS, Zamitsky C, Escoffre-Barbe M, Lemieux B, Song K, Bahlis NJ, Guo S, Monzini MS, Ervin-Haynes A, Houck V, Facon T. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. <i>Haematologica</i>. 2015 Jun;100(6):826-33.</p> <p>Dimopoulos MA, Cheung MC, Roussel M, Liu T, Gamberi B, Kolb B, Derigs HG, Eom H, Belhadj K, Lenain P, Van der Jagt R, Rigau deau S, Dib M, Hall R, Jardel H, Jaccard A, Tosikyan A, Karlin L, Ben-singer W, Schots R, Leupin N, Chen G, Marek J, Ervin-Haynes A, Facon T. Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. <i>Haematologica</i>. 2016 Mar;101(3):363-70.</p> <p>Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, Shen ZX, Desjardins P, Stoppa AM, Decaux O, de Revel T, Granell M, Marit G, Nahi H, Demuyneck H, Huang SY, Basu S, Guthrie TH, Ervin-Haynes A, Marek J, Chen G, Facon T. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. <i>Leukemia</i>. 2017 Apr 28. doi: 10.1038/leu.2017.111. [Epub ahead of print]</p> <p>Lu J, Lee JH, Huang SY, Qiu L, Lee JJ, Liu T, Yoon SS, Kim K, Shen ZX, Eom HS, Chen WM, Min CK, Kim HJ, Lee JO, Kwak JY, Yiu W, Chen G, Ervin-Haynes A, Hulin C, Facon T. Continuous treatment with lenalidomide and low-dose dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma in Asia: subanalysis of the FIRST trial. <i>Br J Haematol</i>. 2017 Mar;176(5):743-749.</p> <p>Hulin C, Shustik et al. Effect of age on efficacy and safety outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma receiving lenalidomide and low-dose dexamethasone (RD): The first trial, <i>Haematologica</i> 2015 100 SUPPL. 1 (152-153). Abstrakt konferencyjny.</p> <p>Belch A, N. J. Bahlis, et al. Phase 3 FIRST Trial in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Subgroup Analysis of Patients From Canada and the United States." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 2019 19(10): e225. Abstrakt konferencyjny.</p> <p>Belch A., Bahlis N., White D., Cheung M., Chen C., Shustik C., Song K., Tosikyan A., Dispenzieri A., Anderson K., Kotey S., Brown D., Robinson S., Srinivasan S., Facon T. Subgroup analysis of patients from Canada and the United States in the phase 3 first trial in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma. <i>HemaSphere</i> 2019 3 Supplement 1 (962). Abstrakt konferencyjny.</p> <p>Facon, T., S. Kotey, et al. (2019). "Impact of Early vs Late Relapse in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Ineligible for Transplant: A Phase 3 FIRST Trial Subanalysis." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 19(10): e228. Abstrakt konferencyjny.</p> <p>Manier S., Dimopoulos M.A., Hulin C., Leleu X., Delforge M., Weisel K.C., Jiang R., Srinivasan S., Costa B., Robinson S., Facon T. Characterization of relapse and second-line therapy in lenalidomide-refractory, transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: A subanalysis of the phase 3 first trial. <i>Blood</i> 2019 134 Supplement 1. Abstrakt konferencyjny.</p>
2	IFM 99-06	<p>Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Housseau JL, Guillem G, Chateix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Tioncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM99-06): a randomised trial. <i>Lancet</i>. 2007 Oct 6;370(9594):1209-18.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
3	IFM 01-01	Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillem G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azaïs I, Decaux O, Garderet L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2009 Aug 1;27(22):3664-70.
4	Sacchi 2011	Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, Morabito F, Fragasso A, Di Renzo N, Balleari E, Neri S, Quarta G, Ferrara R, Vigliotti ML, Polimeno G, Musto P, Consoli U, Zoboli A, Buda G, Pastorini A, Masini L. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thali-domide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2011 Oct ;52(10):1942-8.
5	VISTA	<p>San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investiga-tors. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i>. 2008 Aug 28;359(9):906-17.</p> <p>Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple mye-loma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. <i>J Clin On-col</i>. 2010 May 1;28(13):2259-66.</p> <p>San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petruc-ci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Delforge M, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated mul-tiple myeloma. <i>J Clin Oncol</i>. 2013 Feb 1;31(4):448-55.</p> <p>Delforge M, Dhawan R, Robinson D Jr, Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG, San Miguel JF. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. <i>Eur J Haematol</i>. 2012 Jul ;89(1):16-27.</p> <p>Delforge M, Terpos E, Richardson PG, Shpilberg O, Khuageva NK, Schlag R, Dimopoulos MA, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Samoilova OS, Mateos MV, Magen-Nativ H, Goldschmidt H, Esseltine DL, Ricci DS, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. <i>Eur J Haematol</i>. 2011 May;86(5):372-84.</p> <p>Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kastritis E, Kropff M, Petrucci MT, Delforge M, Alexeeva J, Schots R, Masszi T, Mateos MV, Deraedt W, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. <i>J Clin Oncol</i>. 2009 Dec 20;27(36):6086-93.</p> <p>Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Palumbo A, Wu KL, Esseltine DL, Liu K, Deraedt W, Cakana A, Van De Velde H, San Miguel JF. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. <i>Eur J Haematol</i>. 2011 Jan;86(1):23-31.</p> <p>Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, Schlag R, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Kentos A, Cavo M, Golenkov A, Komamicki M, Mateos MV, Esseltine DL, Cakana A, Liu K, Deraedt W, van de Velde H, San Miguel JF. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. <i>Blood</i>. 2010 Nov 11;116(19):3743-50.</p> <p>Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA, Palumbo A, Anderson KC, Shi H, Elliott J, Dow E, van de Velde H, Niculescu L, San Miguel JF. Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. <i>Am J Hematol</i>. 2015 Apr;90(4):314-9.</p> <p>Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Teruel A14, Bengoechea E, Palomera L, de Arriba F, Esseltine DL, Cakana A, Pei L, van de Velde H, Miguel JS. Outcomes with two different schedules of bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) for previously untreated multiple myeloma: matched pair analysis using long-term follow-up data from the phase 3 VISTA and PETHEMA/GEM05 trials. <i>Ann Hematol</i>. 2016 Dec;95(12):2033-2041.</p> <p>Richardson P, Schlag R, Khuageva N, Dimopoulos M, Shpilberg O, Kropff M, Vekemans MC, Petrucci MT, Rossiev V, Hou J, Robak T, Mateos MV, Anderson K, Esseltine DL, Cakana A, Liu K, Deraedt W, van de Velde H, San Miguel JF. Characterization of haematological parameters with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed myeloma, with evaluation of long-term outcomes and risk of thromboembolic events with use of erythropoiesis-stimulating agents: analysis of the VISTA trial. <i>Br J Haematol</i>. 2011 Apr;153(2):212-21.</p> <p>Spicka I, Mateos MV, Redman K, Dimopoulos MA, Richardson PG. An overview of the VISTA trial: newly diagnosed, untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation. <i>Immunotherapy</i>. 2011 Sep;3(9):1033-40.</p>
6	UPFRONT	<p>Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Chau V, Clowney B, Essell J, Gaffar Y, Warr T, Neuwirth R, Zhu Y, Elliott J, Esseltine DL, Niculescu L, Reeves J. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. <i>J Clin Oncol</i>. 2015 Nov 20;33(33):3921-9.</p> <p>Niesvizky, R., I. Flinn, et al. (2013). "Efficacy and safety of three bortezomib-based induction and maintenance regimens in previously untreated, transplant-ineligible Multiple Myeloma (MM) Patients (Pts): Final results from the randomized, phase 3b, US community-based UPFRONT study (NCT00507416)." <i>Blood</i> 122(21).</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2011). "Efficacy and safety of three bortezomib-based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: Results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT study." <i>Blood</i> 118(21).</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2011) Patient-reported quality of life (QoL) in elderly, newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients receiving bortezomib-based combinations: results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT Study. <i>Blood</i></p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2011). "Impact of baseline characteristics on efficacy and safety after bortezomib-based induction and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients ineligible for transplant in the phase IIIb UPFRONT study." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 29 (15).</p> <p>Niesvizky, R., I. Flinn, et al. (2011). "Efficacy and safety of three bortezomib-based induction regimens followed by weekly bortezomib maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients (PTS) ineligible for transplant: Results of the phase 3B upfront study." <i>Haematologica</i> 96 (Niesvizky R.) Center of Excellence for Lymphoma and Myeloma, Weill Medical College of Cornell University, New York Presbyterian Hospital, New York, United States): 598.</p> <p>Niesvizky, R., I. Flinn, et al. (2011) Patient-reported quality of life (QoL) in previously untreated, elderly multiple myeloma (MM) patients treated with bortezomib-based regimens: results from the phase 3B upfront study. <i>Haematologica</i>. 123-124</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2011). "Patient-reported quality of life (QoL) in elderly, newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients receiving bortezomib-based combinations: Results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT Study." <i>Blood</i> 118 (21).</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2010) Patient-reported quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with bortezomib-based regimens: results from the phase 3B upfront study. <i>Blood</i>.</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2010). "Phase 3b UPFRONT study: Safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients." <i>Blood</i> 116 (21).</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2010). "Patient-reported quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with bortezomib-based regimens: Results from the phase 3B upfront study." <i>Blood</i> 116 (21).</p> <p>Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2010) Phase 3b UPFRONT study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients. <i>Blood</i></p> <p>Niesvizky, R., J. Reeves, et al. (2010). "Phase 3B upfront study: Interim results from a community-based prospective randomized trial evaluating three bortezomib-based regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients." <i>Haematologica</i> 95 (Niesvizky R.) Weill Medical College of Cornell University, New York Presbyterian Hospital, New York, United States): 144.</p> <p>Niesvizky, R., J. Reeves, et al. (2009). "Phase 3b UPFRONT study: Interim results from a community practice-based prospective randomized trial evaluating three bortezomib-based regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients." <i>Blood</i> 114 (22).</p>
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Blommestein 2019	Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. <i>Haematologica</i> . 2019 May;104(5):1026-1035.
2	Cao 2019	Cao Y, Wan N, Liang Z, Xie J, Wang S, Lin T, Zhang T, Jiang J. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2019 Aug;19(8):e478-e488.
3	Gil-Sierra 2020	Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenic-Caballero S, Alegre-Del Rey E J. Network meta-analysis of first-line treatments in transplantineligible multiple myeloma patients, <i>Eur J Haematol</i> , 2020, 105(1): 56-65.
4	pCODR 2019	pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report Lenalidomide (Revlimid) plus Bortezomib and Dexamethasone for Multiple Myeloma, 2019.
5	Piechotta 2019	Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsefi, Scheid C, Estcourt LJ, Ocheni S, Theurich S, Kuhr K, Scheckel B, Adams A, Skoetz N, Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplantineligible multiple myeloma: a network meta-analysis (Review), <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , 2019, 11.
6	Ramasamy 2019	Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, Weisel K. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2019 Nov 11:1-12.
7	Sekine 2019	Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan CDF, Sosnoski M, Morais VD, Falcetta FS, Ribeiro MR, Salazar AP, Ribeiro RA. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2019 Nov;143:102-116.

13.8 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Opracowania pierwotne - porównanie pośrednie		
1	Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, Sucak G, Kaygusuz I, Karakus S, Kaya E, Ali R, Gulbas Z, Czet G, Goker H, Undar L. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. <i>Eur J Haematol.</i> 2011 Jan ;86(1):16-22.	Dawkowanie niezgodne z Ch PL (>12 6-tygodniowych cykli)
2	Palumbo A, Brinchen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, De Stefano V, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M; Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2006 Mar 11;367(9513):825-31.	Dawkowanie niezgodne z Ch PL (>12 6-tygodniowych cykli)
3	Palumbo A, Brinchen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, Montanaro M, Ria R, Capaldi A, Zambello R, Benevolo G, Derudas D, Dore F, Cavallo F, Gay F, Falco P, Ciccone G, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. <i>Blood.</i> 2008 Oct 15;112(8):3107-14.	Dawkowanie niezgodne z Ch PL (>12 6-tygodniowych cykli)
4	Verelst SG, Termorshuizen F, Uyl-de Groot CA, Schaafsma MR, Ammerlaan AH, Wittebol S, Sinnige HA, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst HM, Sonneveld P, Wijermans PW; Dutch-Belgium Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). Effect of thalidomide with melphalan and prednisone on health-related quality of life (HRQL) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis in a randomized trial. <i>Ann Hematol.</i> 2011 Dec;90(12):1427-39.	Dawkowanie niezgodne z Ch PL (>12 6-tygodniowych cykli)
5	Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Dahl LM, Forsberg K, Gulbrandsen N, Haukaas E, Hjertner O, Hjorth M, Karlsson T, Knudsen LM, Nielsen JL, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Rolke J, Strandberg M, Sørbaek JH, Wisløff F, Juliusson G, Turesson I; Nordic Myeloma Study Group. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. <i>Blood.</i> 2010 Sep 2;116(9):1405-12.	Dawkowanie niezgodne z Ch PL (>12 6-tygodniowych cykli)
6	Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst H, Sonneveld P; Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 Jul 1;28(19):3160-6	Dawkowanie niezgodne z Ch PL (>12 6-tygodniowych cykli)
7	Suzuki K, Doki N, Meguro K, Sunami K, Kosugi H, Sasaki O, Takagi T, Murakami H, Shimizu K. Report of phase I and II trials of melphalan, prednisolone, and thalidomide triplet combination therapy versus melphalan and prednisolone doublet combination	Badanie przeprowadzone u chorych z Japonii

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	the rapy in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplantation. <i>Int J Hematol.</i> 2019 Jul 19. doi: 10.1007/s12185-019-02700-3. [Epub ahead of print]	
Opracowania wtóme		
1	Chen M, Zhao Y, Xu C, Wang X, Zhang X, Mao B. Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. <i>Ann Hematol.</i> 2018 Jun;97(6):925-944.	Brak wyników w analizo wanej populacji dla analizowanego poró wnanja
2	Gay, F., G. Jackson, et al., Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis, <i>JAMA Oncol</i> , 2018, 4(10): 1389-1397.	Brak wyników w analizo wanej populacji dla analizowanego poró wnanja
3	Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, Liu S. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Onco Targets Ther.</i> 2016 Dec 22;10:121-128.	Brak wyników w analizo wanej populacji dla analizowane j interwenc ji
4	Vandross A. Proteasome inhibitor-based therapy for treatment of newly diagnosed multiple myeloma. <i>Semin Oncol.</i> 2017 Dec;44(6):381-384.	Brak cech przeglądu systematycznego
5	Wang L, Xu YL, Zhang XQ. Bortezomib in combination with thalidomide or lenalidomide or doxorubicin regimens for the treatment of multiple myeloma: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2014 Jul;55(7):1479-88.	Brak wyników w analizo wanej populacji dla analizowane j interwenc ji
6	Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, Travers K, Druyts E, Toor K, Abildgaard N, Lu J, Van Droogenbroeck J, Geraldès C, Petrini M, Voillat L, Voog E, Facon T. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2017 Jan;58(1):153-161.	Brak wyników w analizo wanej populacji dla analizowane j interwenc ji
7	Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. <i>Oncotarget.</i> 2017 Mar 15. doi: 10.18632/oncotarget.16235. [Epub ahead of print]	Brak wyników w analizo wanej populacji dla analizowane j interwenc ji
8	Zou Y, Lin M, Sheng Z, Niu S. Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2014 Sep;55(9):2024-31.	Brak wyników w analizo wanej populacji dla analizowanego poró wnanja
Efektywność praktyczna		
1	Blimark CH, Turesson I, Genell A, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Forsberg K, Juliusson G, Linder O, Mellqvist UH, Nahi H, Kristinsson SY; Swedish Myeloma Registry. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. <i>Haematologica.</i> 2018 Mar;103(3):506-513.	Brak wyników w analizo wanej populacji chorych
2	Chari A, Parikh K, Ni Q, Abouzaid S. Treatment Patterns and Clinical and Economic Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide- and/or Bortezomib-containing Regimens Without Stem Cell Transplant in a Real-world Setting. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2019 Oct;19(10):645-655.	Brak wyników skuteczności leczenia

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
3	Hájek R, Jarkovsky J, Mašnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jun ;18(6):e219-e240.	Brak wyników w analizo wanej populacji chorych
4	João C, Bergantim R, Neves M, Chacim S, Afonso C, Barradas J, Bernardo M, Coelho H, Esteves G, Fraga C, Geraldes C, Gonçalves C, Jorge A, Macedo A, Mendonça T, Moreira A, Roque A, Sarmiento AB, Trigo F, Vitória H, Esteves S, Lúcio P. Multiple myeloma in elderly patients-a Portuguese multicentric real-life study. Ann Hematol. 2019 Jul ;98(7):1689-1701.	Brak wyników w analizo wanej populacji chorych
5	Knauf W, Abenhardt W, Aldaoud A, Nusch A, Grugel R, Münz M, Hartmann H, Maischner N; TLN Study Group. Treatment of Non-transplant patients with multiple myeloma: routine treatment by office-based haematologists in Germany--data from the prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms (TLN). Oncol Res Treat. 2014;37(11):635-6, 638-44.	Brak wyników w analizo wanej populacji chorych
6	Paquin AR, Kumar SK, Buadi FK, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Dingli D, Hwa L, Fonder A, Hobbs M, Hayman SR, Zeldenzust SR, Lust JA, Russell SJ, Leung N, Kapoor P, Go RS, Lin Y, Gonsalves WJ, Kourelis T, Warsame R, Kyle RA, Rajkumar SV. Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. Blood Cancer J. 2018 Dec 11;8(12):125	Brak wyników w analizo wanej populacji chorych
7	Qian X, Chen H, Xia J, Wang J, Zhou X, Guo H. Real-World Clinical Outcomes in Elderly Chinese Patients with Multiple Myeloma: A Single-Center Experience. Med Sci Monit. 2018 Aug 23 ;24:5887-5893.	Brak wyników w analizo wanej populacji chorych
8	Riva E, Bove V, Milano F, Mori M, Córdoba C, Noria A, Petruskevicius P, Cardeza A, Díaz L. From guidelines to real world: results from the National Multiple Myeloma Registry in Uruguay on 222 newly diagnosed multiple myeloma patients from 2012 to 2015. Curr Med Res Opin. 2019 Jul ;35(7):1197-1203.	Brak wyników w analizo wanej populacji chorych
9	Schepers AJ, Jones AR, Reeves BN, Tuchman SA, Bates JS. A comparison of response in the presence or absence of a delay in induction therapy with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. J Oncol Pharm Pract. 2019 Oct ;25(7):1692-1698.	Brak wyników w analizo wanej populacji chorych
10	Song X, Cong Z, Wilson K. Real-world treatment patterns, comorbidities, and disease-related complications in patients with multiple myeloma in the United States. Curr Med Res Opin. 2016 ;32(1):95-103.	Brak wyników w analizo wanej populacji chorych
11	Utterwall, K., J. Borg Bruchfeld, et al., Upfront bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone compared to bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in multiple myeloma. Eur J Haematol, 2019, 103(3): 247-254.	Dawkowanie w schemacie Rvd niezgodne z ChPL.
12	Varga C, Xie W, Laubach J, Ghobrial M, O'Donnell EK, Weinstock M, Paba-Prada C, Warren D, Maglio ME, Schlossman R, Munshi NC, Raju N, Weller E, Anderson KC, Mitsiades CS, Richardson PG. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations. Br J Haematol. 2015 Jun ;169(6):843-50.	Brak wyników w analizo wanej populacji chorych

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
13	Verelst SGR, Blommestein HM, De Groot S, Gonzalez-McQuire S, DeCosta L, de Raad JB, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Long-term Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Retrospective Analysis of the Dutch Population-based Haematological Registry for Observational Studies (PHAROS). <i>Hemasphere</i> . 2018 May 4;2(4):e45.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
14	Warren JL, Harlan LC, Stevens J, Little RF, Abel GA. Multiple myeloma treatment transformed: a population-based study of changes in initial management approaches in the United States. <i>J Clin Oncol</i> . 2013 Jun 1;31(16):1984-9.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
15	Weil C, Gelestein S, Sharman Moser S, Chodick G, Barit Ben-David N, Shalev V, Shofaniyeh I, Kamalov R, Meytes D. Real-world epidemiology, treatment patterns and survival of multiple myeloma patients in a large nationwide health plan. <i>Leuk Res</i> . 2019 Oct;85:106219.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
16	Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Raab MS, Schoen P, Cavo M. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. <i>Br J Haematol</i> . 2016 Oct;175(2):252-264.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych
17	Yusuf AA, Natwick T, Werther W, Felici D, Mahue M, Bridges KR, Peng Y. A retrospective analysis to examine factors associated with mortality in Medicare beneficiaries newly diagnosed with multiple myeloma. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2016 Dec;32(12):1989-1996.	Brak wyników w analizowanej populacji chorych

13.9 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

Tab. 140. Krytyczna ocena badania SWOG S0777.

SWOG S0777					
Metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje	Funkcje końcowe	Ocena jakości badania
Wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone bez zasłepienia (badanie otwarte)	139 ośrodków (brak informacji o lokalizacji ośrodków)	Chorzy z niezakrzepnym przednie szpikiem plazmocytozy, bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (N=5257). Horizont czasowy: mediana 55 mies.	<ul style="list-style-type: none"> RVd (8 cykli po 21 dni),^Y N=264 Rd do progresji choroby,[^] N=261 	<p>Wierszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma; bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane). 	AOTM/T: III, AADAD: S.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z nowodiagnostycznym szpikiem plazmocytozy; wiek ≥ 18 lat; obecność kryteriów CRAB z chorobą mieszaną (na podstawie oceny wolnych frakcji lekkich); stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group 0-3; do pułkowej wartości morfologii krwi: hemoglobina ≥ 9 g/dl, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^3$ komórek/mm³, liczba płytek $\geq 80\,000$ /mm³. 		<ul style="list-style-type: none"> kłębki kreatyniny ≥ 30 ml/min; choroba serca klasy New York Heart Association III/IV lub niedawno przebyty zawrót mięśnia sercowego; aktywne zapalenie wątroby typu B lub C, HIV lub niekontrolowane inne zakażenie; inne nowotwory przed rejestracją lub włączeniem do badania; żle kontrolowane cukrzyca. 			
Komentarz:					
<p>RVd - lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;</p> <p>T nadomiarowo 525 chorych (264 w grupie RV i 261 w grupie Rd), jednak włączonych do badania zostało 472 chorych (242 w grupie RV i 230 w grupie Rd), pozostałych chorych wykluczono z uwagi na m.in. brak spełnienia kryteriów włączenia lub niewystarczające dane początkowe;</p> <p>^Y Leczenie pozostawowe (do 8 cykli): lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu, bortezomib we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m² powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 20 mg/dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtórnych 21-dniowych cykli, kontynuacja leczenia - samej Rd do progresji choroby;</p> <p>[^] lenalidomid w dawce 25 mg/d w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1, 8, 15, 22;</p>					

Tab. 141. Krytyczna ocena badania FIRST.

FIRST					
Metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje	Funkcje końcowe	Ocena jakości badania
Między narodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia (badanie otwarte)	216 ośrodków w 18 krajach Europy, Ameryki Północnej i regionu Azji i Pacyfiku	Chorzy z niezakrzepnym przedmózgowym plazmocytozą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (N=1623). Horizont czasowy: publikacja Benboubker 2014 - mediana 37 mies., publikacja Kulin 2016 - mediana 45,5 mies., publikacja Fica 2018 - mediana 67 mies.	<ul style="list-style-type: none"> Rd do progresji choroby,[^] N=535 Rd 72 tyg. (18 cykli),[^] N=541 MWT 72 tyg. (12 cykli),^{^^} N=547 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); odpowiedź na leczenie - liczba chorych, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma; czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; czas trwania odpowiedzi na leczenie; czas do progresji choroby; czas do niepowodzenia leczenia; czas do II linii terapii; odsetek chorych wymagających II linii terapii; przeżycie wolne od progresji choroby podczas II linii terapii; leki stosowane w ramach II linii terapii; jakość życia; bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane). 	AOTM/T: III, AADA/D: S.
Kryteria włączenia [^]		Kryteria wykluczenia [^]			
<ul style="list-style-type: none"> niezakrzepny przedmiot objawowy i mieralny szpik plazmocytozą; wiek ≥ 65 lat lub < 65 lat u chorych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. 		<ul style="list-style-type: none"> wcześniejże leczenie szpikiem (z wyjątkiem radioterapii i terapii bifosfonami lub jednego kursu glikokortykosteroidów); skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group > 2; niewydolność nerek wymagająca dializy; bezwzględna liczba neutrofilii < 1000/mm³; liczba płytek (bez transfuzji) < 50000/mm³; poziom amirotansferyny asparaginowej lub alarinerowej w surowicy wyższy niż 3x górna granica normy; neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2; brak możliwości przyjmowania profilaktyki przeciwwzakrzepowej. 			
Komentarz:					
<p>Rd - lera lidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MWT - melfalan, prednizon, talidomid; [^] lera lidomid w dawce 25 mg/d w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1, 8, 15, 22; ^{^^} melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4, talidomid w dawce 200 mg/d; [^] na podstawie publikacji Benboubker 2014.</p>					

Lena lidomid (Revlimid®) wskazuje u chorych z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym przewlekłym zespołem szpikowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu autologicznego

Tab. 142. Krytyczna ocena badania IFM 99-06.

IFM 99-06					
Metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Intencje	Funkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzyrodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (brak danych o zaslepieniu)	28 ośrodków we Francji, Belgii i Szwajcarii	Chorzy z niezakrzepniczym przewlekłym zespołem szpikowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (N=447). Horizont czasowy: mediana 36,8 mies., mediana 51,5 mies.	<ul style="list-style-type: none"> ■ M/T 72 tyg. (12 cykli), # N=125 ■ M 72 tyg. (12 cykli), ## N=196 ■ MEL100, N=126 	<p> Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ przeżycie ogółem (OS). <p> Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ odpowiedź na leczenie; ■ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); ■ przeżycie po progresji choroby; ■ bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane). 	AOTM/T: IIIA, JADAD: 1.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> - szpik plazmacytowy w stadium II lub III wg Duriego i Salmons (lub stadium I dużego ryzyka); - wiek 65-75 lat (lub choroby w wieku <65 lat niekwalifikującej się do drenchoterapii wysokodawkowej); - szpik plazmacytowy uprzednio nieleczony (z wyjątkiem w drenchoterapii w dawce minimalnej w celu złagodzenia objawów). 		<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejszy nowotwór (z wyjątkiem raka podstawokomórkowego skóry i raka szyjki macicy); - aktywne choroby; - stan sprawności WHO 0-2 w przypadku nielezonego szpika plazmacytowego; - znacząca niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny > 2 mg/dl lub > 177 μmol/l lub > 2 mg/dl lub > 177 μmol/l lub > 2 mg/dl lub > 177 μmol/l); - dysfunkcja serca lub wątroby; - neuropatia obwodowa; - zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. 			
Komentarz:					
<p>M/T - melifalan, prednizon, talidomid; M - melifalan, prednizon; MEL100 - przeszczep + melifalan 100 mg/m² (ramię niewęglodrione w analizie); # melifalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4, talidomid w dawce 400 mg/d; ## melifalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4.</p>					

Tab. 143. Krytyczna ocena badania IFM 01-01.

IFM01-01					
Metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Intencje	Funkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzyrodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (brak danych o zaslepieniu)	44 ośrodki we Francji i Belgii	Chorzy z niezakrzepnym przedrzuczkowym plazmocytozom, w wieku ≥ 75 lat (N=232). Horizont czasowy: mediana 47,5 mies.	<ul style="list-style-type: none"> ■ M/T 72 tyg. (12 cykli), † N=115 ■ M 72 tyg. (12 cykli), †† N=117 	<p>Przewodzone punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ przeżycie całkowite (OS). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ odpowiedź na leczenie; ■ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); ■ bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane). 	AOTMT: III, AADA: Z.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> - nowocześnie wydiagnozowany szpik plazmocytozom w stadium I lub III wg Duriego i Salmana (lub stadium I dużego rzyka); - wiek ≥ 75 lat. 		<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejszy nowotwór (z wyjątkiem raka podstawokomórkowego skóry i raka szyjki macicy); - amyloidoz; - stan sprawności WHO ≥ 3 w przypadku niezakrzepnego szpika plazmocytozomowego; - znacząca niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 50 mg/l lub więcej; - dysfunkcja serca lub wątroby; - istotna klinicznie neuropatia obwodowa; - zażycie żywności w ciągu ostatnich 6 mies.; - zażycie wirusa HIV, wirusa zapalenia wątroby typu B lub C. 			
Komentarz:					
M/T - melfalan, prednizon, talidomid; M - melfalan, prednizon † melfalan w dawce 0,2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4, talidomid w dawce 100 mg/d; †† melfalan w dawce 0,2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4, placebo;					

Lena tidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym przedmózgowym plazmocytozom, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu i analiza kliniczna

Tab. 144. Krytyczna ocena badania Sacchi 2011.

Sacchi 2011					
Metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Intencje	Funkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzyrodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia (badanie otwarte)	Bd	Chorzy z niezakrzepnym przedmózgowym plazmocytozom, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (N=135). Horizont czasowy: mediana 30 mies.	<ul style="list-style-type: none"> ■ MT 24-48 tyg. (6-12 cykl), † N=70 ■ M 24-48 tyg. (6-12 cykl), †† N=65 	<ul style="list-style-type: none"> ■ odpowiedź na leczenie wg kryteriów European Group for Blood and Marrow Transplantation; ■ przeżycie całkowite (OS); ■ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); ■ bezpowrotność leczenia (zdarzenia niepożądane). 	AOTMT: III, AADA: S.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> - chorzy w wieku >65 lat lub młodsi, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepu; - nowodiagnozowani szpik plazmocytozowy w stadium I lub III; - stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group. 		<ul style="list-style-type: none"> - ciąża dozna; - polineuropatia; - ciężkie zaburzenia czynności wątroby, serca lub płuca; - zażycie wirusa HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; - niewydolność nerek zależna od dializ; - inne nowotwory złośliwe; - kobieta w wieku rozrodczym; - zdiagnozowana choroba psychiczna. 			
Komentarz:					
MT - melifalan, prednizon, tidomid; M - melifalan, prednizon; † melifalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m ² /d w dniach 1-4, tidomid w dawce 100 mg/d; †† melifalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m ² /d w dniach 1-4, placebo.					

Tab. 145. Krytyczna ocena badania VISTA.

VISTA					
Metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Intencje	Funkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzyrodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia (badanie otwarte)	151 ośrodków w 22 krajach w Europie, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej i Azji	Chorzy z niezakrzepnym przedmózgiem plazmocytozy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (N=682). Horizont czasowy: publikacja Miguel 2008 - media 16,3 mies., publikacja Mateos 2010 - media 36,7 mies., publikacja Miguel 2013 - media 60,1 mies.	<ul style="list-style-type: none"> ■ WM 54 tyg. (9 cykli), * N=344 ■ MF 54 tyg. (9 cykli), ** N=338 	<p> Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ czas do progresji choroby (TP) <p> Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ odpowiedź na leczenie wg kryteriów European Group for Blood and Marrow Transplantation[†] ■ czas trwania odpowiedzi na leczenie; ■ czas do II linii terapii; ■ przeżycie osłabione (OS); ■ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); ■ czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; ■ jakość życia; ■ bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane). 	AOTMT: III, AADA: Z.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> - rozczołgany, uprzednio nieleczony, objawowy, mierzący szpik plazmocytozy; - chorzy, którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii przeszczepu z powodu wieku (>65 lat) lub choroby współistniejącej. 		<ul style="list-style-type: none"> - stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl; - neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2; - ból neuropatyczny; - wcześniejsza terapia systemowa z powodu szpika, w tym stosowa niesteroidów; - radioterapia w ciągu 30 dni przed randomizacją; - plazmafereza w ciągu 30 dni przed randomizacją; - duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją; - ciężka choroba sercowo-naczyniowa; - inny nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat. 			
Komentarz:					
<p>[†] odpowiedź na leczenie wg kryteriów/International Uniform Response Criteria została oceniona w ramach analizy post hoc.</p> <p>WM - bortezomib, melfalan, prednizon; MF - melfalan, prednizon;</p> <p>[‡] melfalan w dawce 9 mg/m²/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4, bortezomib w dawce 1,3 mg/m²/d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9;</p> <p>[§] melfalan w dawce 9 mg/m²/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4.</p>					

Lera lidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibi, deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym przedmózgowym plazmacytomasem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu autologicznego

Tab. 146. Krytyczna ocena badania UPFRONT.

UPFRONT					
Metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Intencje	Funkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia (badanie otwarte)	157 ośrodków w USA	Chorzy z niezakrzepnym przedmózgowym plazmacytomasem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (N=502). Horizont czasowy: mediana 42,7 mies.	<ul style="list-style-type: none"> ■ WW 24 tyg. (8 cykli), 5 N=167 ■ VTD 24 tyg. (8 cykli), 55 N=167 ■ VD 24 tyg. (8 cykli), 555 N=168 	<p> Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). <p> Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma; ▪ czas trwania odpowiedzi na leczenie; ▪ czas do II linii terapii; ▪ przeżycie ogółem (OS); ▪ jakość życia; ▪ bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane) 	AOTMNT: III, AADAD: Z.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni lub kobiety > 18 lat z niezakrzepnym przedmózgowym plazmacytomasem z odpowiednim uszkodzeniem organów lub tkank; - chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (wiek > 65; choroby współistniejące, preferencje); - stan sprawności Karnofsky'ego > 50%; - choroba mierzalna, wymagająca terapii systemowej (m munooglobulina białkowa M w surowicy (lg) G lub IgM > 1 g/dl, IgA lub IgD > 0,5 g/dl, lub wydalenie kałucho lekkiego z moczem > 200 mg w ciągu 24 godzin) 		<ul style="list-style-type: none"> - postać „tępa” lub gamma patia; - choroba Waldenströma lub inne stany, w których białko M (lgM) jest obecne przy braku nacieku komórek plazmatycznych lub brak jest kostnych zmian litycznych; - wcześniejsze leczenie szpazka, z wyjątkiem leczenia hipertoniemii lub uisiku rdzenia kręgowego; - radioterapia w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją; - duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją; - alergia na leki stosowane w badaniu; - neuropatia obwodowa stopnia > 2 w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania; - zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania lub niewydolność serca klasa III lub NYHA; - niekontrolowana dławica piersiowa, ciężkie niekontrolowane komorowe zaburzenia rytmu serca lub elektrokardiograficzne oznaki ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, lub znaczące zaburzenia systemu przewodzenia w oparciu badanie; - wyniki badań laboratoryjnych w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania: osłobowita liczba neutrofilów < 1.000/mm³, liczba płytek krwi < 100.000 × 10⁹/l, poziom aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej > 2 × górna granica normy, kreatynina w surowicy > 2 mg/dl. 			
Komentarz:					
<p>§ bortezomib 1,3 mg/m², w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, melfalan 9 mg/m² i prednizon 60 mg/m² między 1 a 4 dniem (w każdym cyklu); po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni); bortezomib 1,6 mg/m², w dni 1, 8, 15i 22;</p> <p>§§ bortezomib 1,3 mg/m², w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 [cykle 1 to 4], a potem 1, 2, 4 i 5 [cykle 5 to 8], talidomid 100 mg między 1 a 21 dniem (w każdym cyklu); po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni): bortezomib 1,6 mg/m², w dni 1, 8, 15i 22;</p> <p>§§§ bortezomib 1,3 mg/m², w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 [cykle 1 to 4], a potem 1, 2, 4 i 5 [cykle 5 to 8]; po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni); bortezomib 1,6 mg/m², w dni 1, 8, 15i 22.</p>					

Tab. 147. Krytyczna ocena opracowania Blommestein 2019.

Blommestein 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane	Chorzy z niezczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	lenalidomid, talidomid, bortezomib, bendamustyna	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS).
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Embase, Medline, Medline-in-Process oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia do marca 2016 r.		Do analizy włączono łącznie 24 badania (21 schematów leczenia), w tym m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie dla Rvd vs Rd (SWOG S0777); • 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST); • 4 badania dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011, Beksac 2010); • 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA); • 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT). 		
Komentarz				
Rvd - lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; VTD - bortezomib w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem				

Tab. 148. Krytyczna ocena opracowania Cao 2019.

Cao 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane opublikowane w języku angielskim	Chorzy z niezczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	Terapie stosowane w I linii	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS).
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed, Embase, oraz the Cochrane Library z datą odcięcia do 26 kwietnia 2018 r.		Do analizy włączono łącznie 23 publikacje (18 schematów leczenia), w tym m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie dla Rvd vs Rd (SWOG S0777); • 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST); • 4 badania dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011, Beksac 2010); • 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA). 		
Komentarz				
Rvd - lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon.				

Tab. 149. Krytyczna ocena opracowania Gil-Sierra 2020.

Gil-Sierra 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane	Chorzy z niezczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	Lenalidomid, talidomid, bortezomib i daratumumab (lub do wolne leczenie skojarzoneg zawierające te substancje czynne)	<ul style="list-style-type: none"> Przeżywanie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS)
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE i Embase z datą odcięcia do 9 listopada 2018 r.		Do analizy włączono łącznie 10 badań randomizowanych, w tym m.in.: <ul style="list-style-type: none"> 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST); 1 badanie dla MPT vs MP (Palumbo 2006 - wykluczone z niniejszego przeglądu z uwagi na dawkowanie niezgodne z ChPL [>12 6-tygodniowych cykli]); 1 badanie dla MP vs VMP (MISTA). 		
Komentarz				
Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon.				

Tab. 150. Krytyczna ocena opracowania pCODR 2019.

pCODR 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przeгляд systematyczny bez metaanalizy	Badania randomizowane	Chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym, bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych	Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem Komparatory: schemat Rd	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • jakość życia, • odpowiedź na leczenie, • zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zdarzenia niepożądane śmiertelne, • preferencje pacjentów, • drugie pierwotne nowotwory, • czas do kolejnej linii leczenia.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials i PubMed z datą odcięcia 1 maja 2019 r.		Do analizy włączono 1 badanie (SWOG S0777) oceniające stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat Rvd) w porównaniu do stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Schemat Rd).		
Komentarz				
Rvd - lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem				

Tab. 151. Krytyczna ocena opracowania Piechotta 2020

Piechotta 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horizont czasowy)	Intencje	Oceniwane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane	Do 1000 chorych z niezakrzepowym niedokrwistością szpikową, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	Leczenie skojarzone zawierające wybrane leki immunomodulujące i/lub inhibitory proteasomu (bortezomib, lenalidomid, talidomid) w skojarzeniu z glukokortykosteroidem (deksametazon lub prednizon) lub glukokortykosteroidem i lekiem alkilującym (cyklofosfamid lub melfalan) w co najmniej jednym ramieniu badania	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS), • zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (ze szczególnym uwzględnieniem polineuropatii, neutropenii, anemia, trombocytopenii, choroby zakrzepowo-zatorowej i infekcji), • poważne zdarzenia niepożądane, • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, • jakość życia
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
CENTRAL i MEDLINE, doniesienia konferencyjne oraz rejestry badań z datą odcięcia do 14 lutego 2019 r.		Do analizy włączono łącznie 148 publikacji (25 badań randomizowanych), w tym m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST); • 7 badań dla MPT vs MP (IFM 99-06, IFM-01/01, Sacchi 2011, Beksac 2010, Palumbo 2006, Waage 2010, Wijermans 2010); • 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA); • 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT). 		
Komentarz				
Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; VTD - bortezomib, talidomid, deksametazon.				

Tab. 152. Krytyczna ocena opracowania Ramasamy 2019.

Ramasamy 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane	Chorzy z niezczernym szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	lenalidomid, talidomid, bortezomib (jako monoterapia lub w leczeniu skojarzonym), starsze schematy oparte na melfalanie i prednizonie oraz nowsze schematy, takie jak daratumumab+lenalidomid+deksametazon, lenalidomid+bortezomib+deksametazon, bortezomib+melfalan+prednizon+daratumumab oraz karfilzomib+melfalan+prednizon	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Embase, MEDLINE oraz <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z datą odcięcia do 2 lipca 2019 r.		Do analizy włączono łącznie 44 publikacje (26 badań randomizowanych), w tym m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie dla Rvd vs Rd (SWOG S0777); • 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST); • 3 badania dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011); • 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA). 		
Komentarz				
Rvd - lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon.				

Tab. 153. Krytyczna ocena opracowania Sekine 2019.

Sekine 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania randomizowane fazy 3 lub 3	Chorzy w podeszłym wieku z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych	Terapie stosowane w I linii	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS).
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, Embase, LILACS, Scielo i Cochrane CENTRAL oraz doniesienia z głównych międzynarodowych spotkań w dziedzinie hematologii i onkologii z datą odcięcia do 1 maja 2018 r.		Do analizy włączono łącznie 29 badań, w tym m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie dla Rvd vs Rd (SWOG S0777); • 1 badanie dla Rd vs MPT (FIRST); • 3 badania dla MPT vs MP (IFM-99/06, IFM-01/01, Sacchi 2011); • 1 badanie dla MP vs VMP (VISTA); • 1 badanie dla VMP vs VTD (UPFRONT). 		
Komentarz				
Rvd - lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; Rd - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MP - melfalan, prednizon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; VTD - bortezomib w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem.				

13.10 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Tab. 154. Status finansowania lenalidomidu - katalog B (leki dostępne w ramach programu lekowego).¹¹

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidu m	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	590 999 0086 702	1120.0, Lenalidomid	14276,96	14990,81	14990,81	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	590 999 0086 764	1120.0, Lenalidomid	15059,12	15812,08	15812,08	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	21 kaps.	590 999 1185 626	1120.0, Lenalidomid	18155,80	19063,59	19063,59	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	7 kaps.	590 999 1185 633	1120.0, Lenalidomid	6051,93	6354,53	6354,53	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	590 999 0086 771	1120.0, Lenalidomid	16564,76	17393,00	17393,00	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	590 999 0086 696	1120.0, Lenalidomid	13616,86	14297,70	14297,70	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	590 999 0086 696	1120.0, Lenalidomid	13616,86	14297,70	14297,70	bezpłatny	0

Tab. 155. Status finansowania deksametazonu, prednizonu i melfalanu - katalog A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)."

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dexamethasonum	Demezoon, tabl., 1 mg	40 szt.	590 999 13891 78	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,38	30,86	29,99	ryczałt	4,07
	Demezoon, tabl., 4 mg	20 szt.	590 999 13892 08	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,44	48,76	58,57	58,57	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 0.5 mg	20 tabl.	590 999 13537 35	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	6,37	6,69	9,18	7,5	ryczałt	4,88
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	590 999 13975 24	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	234,36	246,08	265,21	265,21	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	590 999 13972 58	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	241,92	254,02	273,15	273,15	ryczałt	28,44

Lerafido mid (Revlimid®) wskazuje u pacjentów z białaczką złośliwą, w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczymi guzami szpikowymi, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu autologicznego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	590 999 1297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,72	265,36	284,49	284,49	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	590 999 1393984	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,98	49,33	59,14	59,14	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	590 999 1397319	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	48,38	50,80	60,61	59,97	ryczałt	6,33
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	590 999 1297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,54	53,07	62,88	59,97	ryczałt	8,60
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	590 999 1297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	502,20	527,31	553,08	553,08	ryczałt	56,89

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	5909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,09	106,14	119,95	119,95	ryczałt	11,38
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	17,05	17,90	22,05	14,99	ryczałt	10,26
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,52	8,95	11,44	7,5	ryczałt	7,14
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	bezpłatny do limitu	7,14
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	bezpłatny do limitu	8,50

Lerafido mid (Revlimid®) wskazuje się z bortezomibiemi deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym przednio szpazkiem plazmocytozowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu autologicznego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	bezpłatny do limitu	4,27
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,60	bezpłatny do limitu	0,00
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	bezpłatny do limitu	6,17
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	5909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan	233,64	245,32	263,95	263,95	bezpłatny do limitu	0,00

Tab. 156. Status finansowania bortezomibu i melfalanu - katalog C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).¹¹

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	5055 565 749142	1054.0, Bortezomib	249,48	261,95	261,95	bezpłatny	0
	Bortezomib Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5055 565 718339	1054.0, Bortezomib	1 080,00	1 134,00	1 134,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5906 414 000771	1054.0, Bortezomib	324,00	340,20	324,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	5900 411 003193	1054.0, Bortezomib	623,70	654,89	654,89	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5906 414 000788	1054.0, Bortezomib	1 134,00	1 190,70	1 134,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5902 020 241461	1054.0, Bortezomib	280,80	294,84	294,84	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5902 020 241478	1054.0, Bortezomib	982,80	1 031,94	1 031,94	bezpłatny	0

Lerafido mid (Revlimid®) wskazuje się z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepowym niedokrwieniem szpikowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu autologicznego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Bortezomib medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991382124	1054.0, Bortezomib	172,80	181,44	181,44	bezpłatny	0
	Bortezomib medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991382131	1054.0, Bortezomib	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
	Bortezomib SUN, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991351762	1054.0, Bortezomib	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. proszku	5909991250829	1054.0, Bortezomib	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol. proszku	5909991250812	1054.0, Bortezomib	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	233,64	245,32	245,32	bezpłatny	0

Tab. 157. Status finansowania talidomidu - Zarządzenie 56/2020/DGL - Katalog refundowanych substancji czynnych - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP.

Substancja czynna	Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej i jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa	Wycena punktu szpitalnego	Koszt za 100 mg
Thalidomidum	5.08.05.0000040	Thalidomidum - 100 mg	8,0340	1	8,0340

13.11 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁵³

	Analiza 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, 13.10	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów 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,		Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,	2.2, 3, 4, 5, 6	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.7	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3, 13.1, 13.1	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 13.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2.1	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiające wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,	4.2.1	

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
Ogólne adnotacje		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo, w tekście	Tak

14 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	17
Tab. 2. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce. ⁹	20
Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce w podziale na płeć chorych. ⁹	21
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.05.2020 r.	29
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 27.05.2020 r.	31
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 27.05.2020 r.	32
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 27.05.2020 r.	32
Tab. 8. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Blommestein 2019.	37
Tab. 9. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Cao 2019.	38
Tab. 10. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Gil-Sierra 2020 - analiza podstawowa.	39
Tab. 11. Główne wyniki badania SWOG S0777 na podstawie publikacji Durie 2017.	40
Tab. 12. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Ramasamy 2019.	43
Tab. 13. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Sekine 2019.	44
Tab. 14. Ocena jakości badań wtórných wg skali AMSTAR 2.	46
Tab. 15. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania.	54
Tab. 16. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - cd.	57
Tab. 17. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.	59
Tab. 18. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane.	60
Tab. 19. Zestawienia kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych.	62
Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.	66
Tab. 21. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd.	68
Tab. 22. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd2. ...	70
Tab. 23. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	72
Tab. 24. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli leczenia indukcyjnego w badaniu SWOG S0777.	74
Tab. 25. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli leczenia podtrzymującego w badaniu SWOG S0777.	74
Tab. 26. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli badania/leczenia.	75
Tab. 27. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli leczenia - badanie Sacchi 2011.	76

Tab. 28. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie.	77
Tab. 29. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 27.05.2020 r.	79
Tab. 30. Przegląd badań dostępnych na Clinicaltrialregister.eu- data ostatniego przeszukania: 27.05.2020 r.	79
Tab. 31. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu SWOG S0777.	83
Tab. 32. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu SWOG S0777 - odpowiedź na leczenie.	83
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777; Rvd vs Rd. Przeżycie wolne od progresji choroby.	84
Tab. 34. Analiza subpopulacji w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020); Rvd vs Rd. Przeżycie wolne od progresji choroby.	85
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777; Rvd vs Rd. Przeżycie całkowite. ...	86
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777; Rvd vs Rd. Przeżycie całkowite. ...	87
Tab. 37. Analiza subpopulacji w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020); Rvd vs Rd. Przeżycie wolne od progresji choroby.	88
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777; Rvd vs Rd. Odpowiedź na leczenie.	89
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777; Rvd vs Rd. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.	94
Tab. 40. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim Rvd vs MPT.	97
Tab. 41. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim Rvd vs MPT - cd.	97
Tab. 42. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Przeżycie wolne od progresji choroby.	98
Tab. 43. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Przeżycie całkowite.	98
Tab. 44. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Ogólna odpowiedź na leczenie.	99
Tab. 45. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Całkowita odpowiedź na leczenie.	99
Tab. 46. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie.	99
Tab. 47. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Częściowa odpowiedź na leczenie.	100
Tab. 48. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Stabilizacja choroby.	100
Tab. 49. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs MPT. Progresja choroby.	101
Tab. 50. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim Rvd vs VMP.	102
Tab. 51. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim Rvd vs VMP - cd.	103
Tab. 52. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs VMP. Przeżycie wolne od progresji choroby.	104
Tab. 53. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs VMP. Przeżycie całkowite.	104

Tab. 54. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs VMP. Całkowita odpowiedź na leczenie.	105
Tab. 55. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rvd vs VMP. Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie.	105
Tab. 56. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Częściowa odpowiedź na leczenie.	106
Tab. 57. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT.	107
Tab. 58. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT - cd.	107
Tab. 59. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT - odpowiedź na leczenie. ..	107
Tab. 60. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu UPFRONT - odpowiedź na leczenie od.	107
Tab. 61. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Przeżycie wolne od progresji choroby.	108
Tab. 62. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji.	108
Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Przeżycie całkowite.	109
Tab. 64. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji.	109
Tab. 65. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Czas do II linii leczenia.	110
Tab. 66. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący II linię leczenia.	110
Tab. 67. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Czas do III linii leczenia.	111
Tab. 68. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący III linię leczenia.	111
Tab. 69. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Odpowiedź na leczenie.	112
Tab. 70. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.	116
Tab. 71. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie.	120
Tab. 72. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - hematologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem niezależnie od stopnia.	120
Tab. 73. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - hematologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem stopnia ≥ 3	120
Tab. 74. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - neurologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem.	121
Tab. 75. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem niezależnie od stopnia.	121
Tab. 76. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem niezależnie od stopnia cd.	122

Tab. 77. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem niezależnie od stopnia cd.	122
Tab. 78. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem stopnia ≥ 3	122
Tab. 79. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem stopnia ≥ 3 cd.	123
Tab. 80. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem stopnia ≥ 3 cd.	123
Tab. 81. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 - drugie pierwotne nowotwory.	124
Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017*): RVd vs Rd. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie.	125
Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017*): RVd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.	126
Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020*): RVd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.	131
Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017*): RVd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane.	136
Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020*): RVd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane.	138
Tab. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017*): RVd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane.	140
Tab. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020*): RVd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane.	151
Tab. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017*): RVd vs Rd. Drugie pierwotne nowotwory.	163
Tab. 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020*): RVd vs Rd. Drugie pierwotne nowotwory.	164
Tab. 91. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim RVd vs MPT.	166
Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: RVd vs MPT. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem.	167
Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: RVd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory.	167
Tab. 94. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - zdarzenia niepożądane łącznie.	169
Tab. 95. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.	169
Tab. 96. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.	170
Tab. 97. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - cd.	170
Tab. 98. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - cd.	171

Tab. 99. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.....	171
Tab. 100. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - drugie pierwotne nowotwory.....	172
Tab. 101. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FIRST - drugie pierwotne nowotwory, liczba zdarzeń.....	172
Tab. 102. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	173
Tab. 103. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	176
Tab. 104. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2019): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	179
Tab. 105. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane.....	184
Tab. 106. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016, Facon 2018): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane.....	190
Tab. 107. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory.....	197
Tab. 108. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory - analiza liczby zdarzeń.....	200
Tab. 109. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory.....	201
Tab. 110. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim Rd vs VMP.....	206
Tab. 111. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim Rd vs VMP - cd.....	207
Tab. 112. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	208
Tab. 113. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Neutropenia.....	208
Tab. 114. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Anemia.....	209
Tab. 115. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Trombocytopenia.....	209
Tab. 116. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zapalenie płuc.....	210
Tab. 117. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zakrzepica żył głębokich.....	211
Tab. 118. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Zaparcia.....	211
Tab. 119. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: Rd vs VMP. Neuropatia czuciowa.....	212
Tab. 120. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - zdarzenia niepożądane łącznie.....	213
Tab. 121. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	213
Tab. 122. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - zaburzenia układu pokarmowego.....	213

Tab. 123. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - infekcje.....	213
Tab. 124. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - zaburzenia układu nerwowego.	213
Tab. 125. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.	214
Tab. 126. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT - pozostałe zdarzenia niepożądane st. ≥ 3	214
Tab. 127. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	215
Tab. 128. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	216
Tab. 129. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego.	219
Tab. 130. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje.	222
Tab. 131. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego.	224
Tab. 132. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane.	225
Tab. 133. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid (dane na marzec 2020).	234
Tab. 134. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lenalidomid.	236
Tab. 135. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.05.2020 r.....	258
Tab. 136. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 27.05.2020 r.....	259
Tab. 137. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla lenalidomidu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 27.05.2020 r.....	260
Tab. 138. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	263
Tab. 139. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	266
Tab. 140. Krytyczna ocena badania SWOG S0777.....	282
Tab. 141. Krytyczna ocena badania FIRST.	283
Tab. 142. Krytyczna ocena badania IFM 99-06.	284
Tab. 143. Krytyczna ocena badania IFM 01-01.	285
Tab. 144. Krytyczna ocena badania Sacchi 2011.	286
Tab. 145. Krytyczna ocena badania VISTA.	287
Tab. 146. Krytyczna ocena badania UPFRONT.	288
Tab. 147. Krytyczna ocena opracowania Blommestein 2019.	289
Tab. 148. Krytyczna ocena opracowania Cao 2019.	290
Tab. 149. Krytyczna ocena opracowania Gil-Sierra 2020.....	291
Tab. 150. Krytyczna ocena opracowania pCODR 2019.	292
Tab. 151. Krytyczna ocena opracowania Piechotta 2020	293
Tab. 152. Krytyczna ocena opracowania Ramasamy 2019.	294
Tab. 153. Krytyczna ocena opracowania Sekine 2019.	295

Tab. 154. Status finansowania lenalidomidu - katalog B (leki dostępne w ramach programu lekowego).....	296
Tab. 155. Status finansowania deksametazonu, prednizonu i melfalanu - katalog A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).	297
Tab. 156. Status finansowania bortezomibu i melfalanu - katalog C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).....	301
Tab. 157. Status finansowania talidomidu - Zarządzenie 56/2020/DGL - Katalog refundowanych substancji czynnych - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP.	303

15 Spis rycin

Ryc. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2016 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2017-2021 w Polsce.	23
Ryc. 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2016 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2017-2021 w Polsce.	23
Ryc. 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych. ¹⁰	24
Ryc. 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych. ¹⁰	24
Ryc. 5. Schemat porównania pośredniego Rvd z MPT i VMP.	50
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla lenalidomidu (diagram QUOROM ¹⁵ /PRISMA ¹⁶).	51
Ryc. 7. Schemat porównania pośredniego Rvd z MPT i VMP.	80
Ryc. 8. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017).	84
Ryc. 9. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020).	85
Ryc. 10. Przeżycie całkowite w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017).	86
Ryc. 11. Przeżycie całkowite w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020).	87
Ryc. 12. Przeżycie całkowite w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Przeżycie po 5 latach (OR).	87
Ryc. 13. Przeżycie całkowite w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Przeżycie po 5 latach (RD).	88
Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Odpowiedź na leczenie (OR).	90
Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Odpowiedź na leczenie (RD).	91
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (OR).	91
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (RD).	92
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Odpowiedź na leczenie (OR).	92
Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Odpowiedź na leczenie (RD).	93
Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Progresja choroby (OR).	93
Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Progresja choroby (RD).	94
Ryc. 22. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017).	95
Ryc. 23. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020).	95
Ryc. 24. Schemat porównania pośredniego Rvd z MPT.	96
Ryc. 25. Schemat porównania pośredniego Rvd z VMP.	101
Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Przeżycie wolne od progresji choroby.	108

Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji (OR).	109
Ryc. 28. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon lub progresja choroby w całym okresie obserwacji (RD).	109
Ryc. 29. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon w całym okresie obserwacji (OR).	110
Ryc. 30. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zgon w całym okresie obserwacji (RD).	110
Ryc. 31. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący II linię leczenia (OR).	111
Ryc. 32. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący II linię leczenia (RD).	111
Ryc. 33. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący III linię leczenia (OR).	112
Ryc. 34. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Chorzy otrzymujący III linię leczenia (RD).	112
Ryc. 35. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Odpowiedź na leczenie (OR).	114
Ryc. 36. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Odpowiedź na leczenie (RD).	115
Ryc. 37. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (OR).	116
Ryc. 38. Analiza skuteczności w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Progresja choroby i brak oceny odpowiedzi na leczenie (RD).	116
Ryc. 39. Jakość życia w badaniu UPFRONT - kwestionariusz EORTC QLQ-C30.	117
Ryc. 40. Schemat porównania pośredniego Rvd z MPT.	118
Ryc. 41. Schemat porównania pośredniego Rd z MPT i VMP.	118
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (OR).	125
Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (RD).	125
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).	127
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).	128
Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (OR).	129
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).	130
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).	132
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).	133
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (OR).	134
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).	135

Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).	136
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).	136
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (OR).	137
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).	137
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).	138
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).	138
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (OR).	139
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Neurologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).	139
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 1 (OR).	143
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 1 (RD).	144
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 2 (OR).	145
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 2 (RD).	146
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 1 (OR).	147
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777: Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 1 (RD).	148
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777: Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 2 (OR).	149
Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777: Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 2 (RD).	150
Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 1 (OR).	155
Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 1 (RD).	156
Ryc. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 2 (OR).	157
Ryc. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia cz. 2 (RD).	158
Ryc. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 1 (OR).	159
Ryc. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 1 (RD).	160
Ryc. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 2 (OR).	161
Ryc. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 2 (RD).	162

Ryc. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Drugie pierwotne nowotwory (OR).....	163
Ryc. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2017): Rvd vs Rd. Drugie pierwotne nowotwory (RD).....	163
Ryc. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Drugie pierwotne nowotwory (OR).....	164
Ryc. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SWOG S0777 (Durie 2020): Rvd vs Rd. Drugie pierwotne nowotwory (RD).....	164
Ryc. 80. Schemat porównania pośredniego Rvd z MPT.	164
Ryc. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	174
Ryc. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	175
Ryc. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).....	177
Ryc. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).....	178
Ryc. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).....	180
Ryc. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).....	181
Ryc. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).....	182
Ryc. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).....	183
Ryc. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 1 (OR).....	186
Ryc. 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 1 (RD).....	187
Ryc. 91. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 2 (OR).....	188
Ryc. 92. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 cz. 2 (RD).....	189
Ryc. 93. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).....	192
Ryc. 94. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).....	193
Ryc. 95. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR).....	194
Ryc. 96. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD).....	195
Ryc. 97. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).....	196
Ryc. 98. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).....	196
Ryc. 99. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (OR).....	198

Ryc. 100. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Benboubker 2014): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (RD).	199
Ryc. 101. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (OR).	202
Ryc. 102. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Hulin 2016): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (RD).	203
Ryc. 103. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (OR).	203
Ryc. 104. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIRST (Facon 2018): Rd vs MPT. Drugie pierwotne nowotwory (RD).	204
Ryc. 105. Schemat porównania pośredniego Rd z VMP.	204
Ryc. 106. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	215
Ryc. 107. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	216
Ryc. 108. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR).	217
Ryc. 109. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD).	218
Ryc. 110. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (OR).	218
Ryc. 111. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).	219
Ryc. 112. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego niezależnie od stopnia (OR).	220
Ryc. 113. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego niezależnie od stopnia (RD).	220
Ryc. 114. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego stopnia ≥ 3 (OR).	221
Ryc. 115. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu pokarmowego stopnia ≥ 3 (RD).	221
Ryc. 116. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje niezależnie od stopnia (OR).	222
Ryc. 117. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje niezależnie od stopnia (RD).	222
Ryc. 118. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje stopnia ≥ 3 (OR).	223
Ryc. 119. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Infekcje stopnia ≥ 3 (RD).	223
Ryc. 120. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego niezależnie od stopnia (OR).	224
Ryc. 121. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego niezależnie od stopnia (RD).	224
Ryc. 122. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego stopnia ≥ 3 (OR).	225
Ryc. 123. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Zaburzenia układu nerwowego stopnia ≥ 3 (RD).	225

Ryc. 124. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR),	227
Ryc. 125. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD),	228
Ryc. 126. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (OR),	229
Ryc. 127. Analiza bezpieczeństwa w badaniu UPFRONT: VTD vs VMP. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD),	230
Ryc. 128. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych do porównania pośredniego RVD vs MPT, VMP i VTD (diagram QUOROM ¹⁵ /PRISMA ¹⁶),	262

16 Piśmiennictwo

- ¹ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- ² Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Jamrozak K. Szpiczak plazmocytowy (publikacja w dn. 26.05.2020). <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 27.05.2020 r.]
- ³ Juczyszyn A. Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego. Kraków 2011.
- ⁴ Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:25-35.
- ⁵ Bird 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; https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH1.pdf [dostęp 27.05.2020 r.]
- ⁶ Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, Chanan-Khan A. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol.* 2012 Apr 26.
- ⁷ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 3.2020. <http://www.nccn.org> [dostęp 27.05.2020 r.]
- ⁸ Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May 21 Suppl 5:v155-7.
- ⁹ Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 27.05.2020 r.]
- ¹⁰ Krajowy Rejestr Nowotworów. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90). <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych-c90/> [dostęp 27.05.2020 r.]
- ¹¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 27.05.2020 r.]
- ¹² Jadad AR, Moore RA, Caimoll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- ¹³ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- ¹⁴ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
- ¹⁵ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- ¹⁶ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ¹⁷ Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. *Haematologica.* 2019 May;104(5):1026-1035.

¹⁸ Cao Y, Wan N, Liang Z, Xie J, Wang S, Lin T, Zhang T, Jiang J. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Aug;19(8):e478-e488.

¹⁹ Gil-Sierra M D, Gimeno-Ballester V, Fencic-Caballero S, Alegre-Del Rey E J. Network meta-analysis of first-line treatments in transplantineligible multiple myeloma patients, *Eur J Haematol*, 2020, 105(1):56-65.

²⁰ pCODR Final Clinical Guidance Report - Lenalidomide (Revlimid) for Multiple Myeloma, 2019. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10141LenalidomideBorDexMM_fnCGR_REDACT_EC-Post_19Jun2019_final.pdf [dostęp 27.05.2020 r.]

²¹ Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orlowski RZ, Bałogic B, Dispenzieri A. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):519-527.

²² CADTH. pCODR Final Recommendation. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10141LenalidomideBorDexMM_fnRec_2019-06-19_ApprovedbyChair_EC-Post_19Jun2019_final.pdf [dostęp 27.05.2020 r.]

²³ Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, Ocheni S, Theurich S, Kuhr K, Scheckel B, Adams A, Skoetz N. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplantineligible multiple myeloma: a network meta-analysis (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 11.

²⁴ Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, Weisel K. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2019 Nov 11:1-12.

²⁵ Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan CDF, Sosnoski M, Morais VD, Falcetta FS, Ribeiro MR, Salazar AP, Ribeiro RA. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Nov;143:102-116.

²⁶ Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Geraldès C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Fermand JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906-17.

²⁷ Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Haurisseau JL, Guillem G, Chateleix C, Dib M, Villat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1209-18.

²⁸ Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillem G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azaïs I, Decaux O, Garderet L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3664-70.

²⁹ Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, Morabito F, Fragasso A, Di Renzo N, Balleari E, Neri S, Quarta G, Ferrara R, Vigliotti ML, Polimeno G, Musto P, Consoli U, Zoboli A, Buda G, Pastorini A, Masini L. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide

in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2011 Oct;52(10):1942-8.

²⁰ San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17.

²¹ Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Chau V, Clowney B, Essell J, Gaffar Y, Warr T, Neuwirth R, Zhu Y, Elliott J, Esseltine DL, Niculescu L, Reeves J. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3921-9.

²² Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi M H, Epstein J, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Orłowski RZ, Bałogię B. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer Journal* (2020) 10(5):53.

²³ Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Dührsen U, Lu J, Song K, Rodon P, Pégourié B, Garderet L, Hunter H, Azais I, Eek R, Gisslinger H, Macro M, Dakhil S, Goncalves C, LeBlanc R, Romeril K, Royer B, Doyen C, Leleu X, Offner F, Leupin N, Houck V, Chen G, Ervin-Haynes A, Dimopoulos MA, Facon T. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20. pii: JCO667295. [Epub ahead of print]

²⁴ Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis NJ, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh JD, Gherlone C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, De La Rubia J, White D, Binder D, Lu J, Anderson KC, Moreau P, Attal M, Perrot A, Amulf B, Qiu L, Roussel M, Boyle E, Manier S, Mohty M, Avet-Loiseau H, Leleu X, Ervin-Haynes A, Chen G, Houck V, Benboubker L, Hulin C. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):301-310.

²⁵ Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010 May 12;28(13):2259-66.

²⁶ San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Delforge M, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):448-55.

²⁷ ██████████ (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.

²⁸ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 17.03.2020 r.]

²⁹ European Medicines Agency (EMA). Revlimid®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 17.03.2020 r.]

- 40 European Medicines Agency (EMA). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?cuil=pages/news_and_events/news/2011/09/news_detail_001343.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [dostęp 17.03.2020 r.]
- 41 U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [dostęp 17.03.2020 r.]
- 42 EnduraVigilance - European database of suspected adverse drug reaction reports. <http://www.adrreports.eu/pl/search.html> [dostęp 17.03.2020 r.]
- 43 VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring; <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp 17.03.2020 r.]
- 44 Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, Larocca A, van der Holt B, Musto P, Offidani M, Petrucci MT, Evangelista A, Zweegman S, Nooka AK, Spencer A, Dimopoulos MA, Hajek R, Cavo M, Richardson P, Lonial S, Ciccone G, Boccadoro M, Anderson K, Barlogie B, Sonneveld P, McCarthy PL. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):333-42.
- 45 Bringhen S, Rajkumar V, Lupparelli G, Zafar Usmani S, Waage A, Larocca A, Van der Holt B, Musto P, Evangelista A, Zweegman S, Dimopoulos MA, Hajek R, Cavo M, Lonial S, Ciccone G, Boccadoro M, Barlogie B, Sonneveld P, McCarthy PL, Palumbo A. Second Primary Malignancies (SPM) In Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients According To Lenalidomide Exposure: A Meta-Analysis Of 6383 Individual Patient Data. EHA 2013 Congress Abstract S1153 (Oral Presentation).
- 46 Palumbo A, Bringhen S, et al. Second primary malignancies (SPM) in newly diagnosed myeloma (MM) patients treated with lenalidomide (Len): Meta-analysis of 6,383 individual patient data (IPD). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 8517).
- 47 Satta T, Yamaguchi N, Malone A, Talcott J, Chari A. Bayesian Network Meta-Analysis (NMA): Safety of Bortezomib, Thalidomide or Lenalidomide Containing Regimens for Transplant Ineligible Multiple Myeloma (MM) Patients. *Blood* 2015 126:3030.
- 48 Giannopoulos K., Jamrozik K., Usnarska-Zubkiewicz L., Dytfeld D., Jurczyszyn A., Walewski J., Lech-Marańda E., Walter-Croneck A., Pieńkowska-Grela B., Wróbel T., Chałiński G., Jędrzejczak W. W., Małkowski B., Druzd-Sitek A., Robak T., Mańko J., Giebel S., Czepko R., Meder J., Dmoszyńska A., Zlecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2018/2019, *Acat Haematologica Polonica*, 2018, 49(4), 157-206.
- 49 Medical Scientific Group (MSG) to the Myeloma Foundation Australia (MFA). Quach H, Prince HM. on behalf of MSG. Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, 2019.
- 50 Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C, ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 0: 1-11, 2017. doi:10.1093/annonc/mdx096.
- 51 National Cancer Institute. PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated: July 19, 2019. <https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq> [dostęp 27.05.2020 r.]
- 52 Mikhael J., Ismail 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.
- 53 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.